

IQWiG-Berichte – Nr. 720

**Alirocumab
(primäre Hypercholesterinämie
und gemischte Dyslipidämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-74
Version: 1.0
Stand: 30.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-74

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Hans-Georg Joost, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Nuthetal

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Michael Köhler
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Alirocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung, NCT01644188, NCT01663402

Keywords: Alirocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment, NCT01644188, NCT01663402

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Abkürzungsverzeichnis | x |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 4 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 4 |
| 2.2 Fragestellung | 10 |
| 2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt | 11 |
| 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool..... | 11 |
| 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien..... | 11 |
| 2.3.1.2 Studiencharakteristika..... | 12 |
| 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 20 |
| 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 20 |
| 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial | 22 |
| 2.3.2.3 Ergebnisse..... | 22 |
| 2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 26 |
| 2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 27 |
| 2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 27 |
| 2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 29 |
| 2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien..... | 29 |
| 2.3.6 Vom pU vorgelegte Studie OUTCOMES | 30 |
| 2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt | 32 |
| 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool..... | 32 |
| 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 32 |
| 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 32 |
| 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien..... | 33 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 34 |
| 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 35 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.6.1 | Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)..... | 35 |
| 2.6.2 | Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D) | 35 |
| 2.6.3 | Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D) | 36 |
| 2.6.3.1 | Methodik der Informationsbeschaffung | 36 |
| 2.6.3.2 | Studienpool | 37 |
| 2.6.4 | Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4) | 39 |
| 2.6.4.1 | Studiendesign und Population | 39 |
| 2.6.4.2 | Verzerrungspotenzial | 40 |
| 2.6.4.3 | Ergebnisse..... | 40 |
| 2.6.4.3.1 | Methodik der Informationssynthese und -analyse | 40 |
| 2.6.4.3.2 | Berücksichtigte Endpunkte | 41 |
| 2.6.4.3.3 | Studienergebnisse..... | 43 |
| 2.6.4.3.4 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 44 |
| 2.6.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D) | 44 |
| 2.6.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D) | 44 |
| 2.6.7 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)..... | 44 |
| 2.6.8 | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)..... | 45 |
| 2.6.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise..... | 45 |
| 2.6.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 46 |
| 2.6.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D) | 46 |
| 2.6.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 46 |
| 2.6.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 47 |
| 2.6.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 47 |
| 2.6.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 47 |
| 3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... | 48 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2) | 48 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 48 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 48 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 48 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 49 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)..... | 49 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 50 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 50 |
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 50 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 51 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 51 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 52 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 52 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 54 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 54 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 54 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 55 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 56 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 57 |
| 5 | Literatur | 61 |
| Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie COMBO II..... | | 66 |
| Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie OUTCOMES | | 70 |
| B.1 | – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie OUTCOMES..... | 70 |
| B.2 | – Ergebnisse der Studie OUTCOMES..... | 78 |
| B.2.1 | – Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt..... | 78 |
| B.2.2 | – Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt..... | 81 |
| B.2.3 | – Häufige UE, SUE und Abbrüche wegen UE | 85 |
| Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... | | 88 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab..... | 4 |
| Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 9 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab..... | 10 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie | 11 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie– RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie | 13 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie..... | 14 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST- Population) | 16 |
| Tabelle 9: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)..... | 18 |
| Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie..... | 19 |
| Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie..... | 21 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie | 22 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)..... | 23 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)..... | 24 |
| Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)..... | 28 |
| Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alirocumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung..... | 29 |
| Tabelle 17: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 34 |
| Tabelle 18: Vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie von Alirocumab | 35 |
| Tabelle 19: Vergleich der Definitionen der mST-Populationen des pU (COMBO II) | 38 |
| Tabelle 20: Patienten mit maximaler oder halber maximaler Statindosis in den vom pU definierten mST-Populationen (COMBO II) | 39 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 21: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 54 |
| Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 55 |
| Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient | 56 |
| Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 66 |
| Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 68 |
| Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)..... | 69 |
| Tabelle 27: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie | 71 |
| Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie..... | 72 |
| Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie | 74 |
| Tabelle 30: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie | 75 |
| Tabelle 31: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Gesamtpopulation)..... | 76 |
| Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 79 |
| Tabelle 33: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 80 |
| Tabelle 34: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 81 |
| Tabelle 35: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)..... | 82 |
| Tabelle 36: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)..... | 83 |
| Tabelle 37: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)..... | 84 |
| Tabelle 38: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 85 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 39: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 86 |
| Tabelle 40: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) | 87 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Mittlere Veränderung des LDL-C-Werts in mg/dl in Abhängigkeit von der
Studienvsiste und der Behandlung in der Studie OUTCOMES 77

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACS | akutes Koronarsyndrom |
| Apo-B | Apolipoprotein B |
| CPK | Kreatinphosphokinase |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| HDL-C | High Density Lipoprotein-Cholesterin |
| HR | Hazard Ratio |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL-C | Low Density Lipoprotein-Cholesterin |
| MACE | Major adverse cardiovascular Event |
| MD | Mittelwertdifferenz |
| MMRM | gemischtes Modell mit wiederholten Messungen |
| mST | maximale Statintherapie |
| NCEP-ATPIII | National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III |
| Non-HDL-C | Non-high-Density-Lipoprotein-Cholesterin |
| NSTEMI | Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt |
| OR | Odds Ratio |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PT | Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| q2w | alle 2 Wochen |
| qd | 1-mal täglich |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RR | relatives Risiko |
| sc | subkutan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| STEMI | ST-Hebungs-Myokardinfarkt |
| SMD | standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TLC | Therapeutic Lifestyle Changes |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 02.11.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat am 16.08.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt [1]. Die Neubewertung bezieht sich auf 2 der 3 ursprünglich bewerteten Fragestellungen: Patientinnen und Patienten für die Statine infrage kommen und Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt. Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, sind nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung (siehe auch Bewertung A15-47 und Addendum A16-16 [2,3]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.6 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [4] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 02.11.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets beantragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|--|
| 1 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 2 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zu Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt
Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie COMBO II eingeschlossen. Der pU hat diese Studie bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Alirocumab in seinem Dossier dargestellt. Sie konnte jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die vom pU vorgelegten Auswertungen in erheblichem Umfang Patientinnen und Patienten umfassten, die nicht mit einer maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Daten zu einer relevanten Teilpopulation der Studie nachgereicht. Mit dem aktuellen Dossier legt der pU die finalen Analysen einer relevanten Teilpopulation der Studie vor.

COMBO II ist eine doppelt verblindete, 2-armige RCT, in der Alirocumab und Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer statinbasierten lipidsenkenden Therapie, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werte mit einer bestehenden Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben.

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Um den Vorgaben der Zulassung zu genügen, definiert der pU in seinem Dossier eine Teilpopulation, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (mST-Population). Diese umfasst 262 Patientinnen und Patienten im Alirocumab-Arm und 140 im Ezetimib-Arm der Studie.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf die mST-Population und alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf diese, soweit nicht anders vermerkt.

Die Nutzenbewertung beruht auf der finalen Datenanalyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Als weitere lipidmodifizierende Wirkstoffe kamen Fibrate, Gallensäurebinder, Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure und Omega-3-Fettsäuren zum Einsatz, allerdings bei jeweils nur einem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten (maximal zwischen 10 % und 15 %).

Verzerrungspotenzial

Sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sind in der Studie COMBO II niedrig. Daher können aus den vorhandenen Daten maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) und dessen Einzelkomponenten

Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen keine verwertbaren Daten vor, da der pU keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorlegt.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, wobei in beiden Behandlungsgruppen jeweils nur wenige Ereignisse auftraten. Insgesamt ergibt sich damit für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist damit jeweils nicht belegt.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden von Alirocumab ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Spezifische UE

Für die Endpunkte allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden von Alirocumab ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Weitere vom pU vorgelegte Studie OUTCOMES

In die Studie OUTCOMES wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten hatten und die trotz einer Folgebehandlung mit Statinen und / oder anderen lipidsenkenden Therapien die vorgegebenen Lipidwerte nicht erreichten.

Die Studie ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erreichten trotz einer über mehrere Wochen intensivierten Therapie, insbesondere mit Statinen, nicht die gewünschten LDL-C-Zielwerte. Das heißt, für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bestand zu Studienbeginn Eskalationsbedarf hinsichtlich der lipidsenkenden Therapie.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu der bestehenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie entweder Alirocumab oder Placebo. Die Hintergrundtherapie sollte im Verlauf der Studie stabil gehalten werden. Somit wurde nur bei den Patientinnen und Patienten im Alirocumab-Arm die bestehende Therapie eskaliert. Im Placeboarm wurde lediglich die bisherige Therapie weitergeführt, obwohl bei den Patientinnen und Patienten ein Eskalationsbedarf hinsichtlich der lipidsenkenden Therapie bestand.

Somit wurde auch die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES jedoch nicht gegeben.

Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung damit nicht relevant.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt

Der pU legt für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt, ebenfalls die Studie OUTCOMES vor. Er präsentiert die Ergebnisse einer Teilpopulation, in die nur Patientinnen und Patienten mit Statinintoleranz bzw. Kontraindikation eingingen. Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe oben). Somit liegen für Fragestellung 2 keine relevanten Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

In der Studie COMBO II zeigen sich weder Effekte zugunsten noch zuungunsten von Alirocumab. Daher gibt es für Patientinnen und Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt, liegen keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab.

Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen</p> <p>c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen, diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|--|--|
| 1 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 2 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen
c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [6]
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, sind nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 14.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 10.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 10.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 08.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Studienkategorie | | |
|--|--|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) |
| ODYSSEY COMBO II ^b | ja | ja | nein |
| a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. | | | |
| b: im Folgenden als COMBO II bezeichnet | | | |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus | | | |

Der pU hat die Studie COMBO II bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Alirocumab in seinem Dossier dargestellt. Sie konnte jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie in erheblichem Umfang Patientinnen und Patienten umfasst, die nicht mit einer maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt waren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Daten zu einer relevanten Teilpopulation der Studie nachgereicht. Mit dem aktuellen Dossier legt der pU die finalen Analysen einer relevanten Teilpopulation der Studie vor. Der Studienpool für die Nutzenbewertung weicht von jenem des pU ab, der neben der Studie COMBO II eine weitere Studie in seine Bewertung einschließt (ODYSSEY OUTCOMES, im folgenden nur OUTCOMES). Die Studie OUTCOMES ist für

die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.3.6 sowie Anhang B).

Abschnitt 2.3.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie– RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|----------------------------|---|--|--|---|---|
| COMBO II | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene HC-Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko ^b , 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 ^c : Alirocumab (n = 262) Ezetimib (n = 140) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 3 Wochen ▪ Behandlung: 104 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 8 Wochen | 126 Studienzentren in: Dänemark, Frankreich, Israel, Kanada, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine, Ungarn, USA 08/2012–07/2015 (1. Datenschnitt: 05/2014, finale Analyse: 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 Patientinnen und 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 ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l).</p> <p>c: maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Dosis aufgrund von Muskelsymptomen und / oder erhöhten CPK-Werten unter Statinbehandlung, aktiver Lebererkrankung, erhöhten Leberwerten unter Statinbehandlung oder Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen</p> <p>CPK: Kreatinphosphokinase; HC: Hypercholesterinämie; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|--|
| COMBO II | Alirocumab 75 mg q2w, sc., von Randomisierung bis Woche 12 Dosisanpassung: 75 mg oder 150 mg q2w, sc., von Woche 12 an bis Woche 102; Hochtitration auf 150 mg, falls LDL-C-Wert in Woche 8 \geq 70 mg/dl (1,81 mmol/l) + 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, sc., von Randomisierung bis Woche 102 |
| Basistherapie^a: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin, in stabiler Dosierung ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase ▪ stabile cholesterinsenkende Diät^b vor Studienbeginn und während der Studie | | |
| Nicht erlaubte Vor- und Begleittherapie: | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Statine als Rosuvastatin, Atorvastatin oder Simvastatin ▪ Cholesterinabsorptionsinhibitoren (d. h., Ezetimib), Omega-3-Fettsäuren (in einer Dosierung von > 1000 mg/Tag), Nikotinsäure, Komplexbildner, oder Produkte aus rotem Hefereis ab 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Fibrate, ab 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Arzneimittel, die die Blutfettwerte beeinflussen können und nicht bis mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis verabreicht wurden ▪ Plasmapherese, innerhalb von 2 Monaten vor oder während der Studie | | |
| <p>a: für relevante Teilpopulation, maximal verträgliche Statindosis: 80 mg Atorvastatin, 20-40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren täglichen Statindosis (Atorvastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin) die vom Arzt für Patientinnen und Patienten als geeignet erachtet wurde, oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Muskelsymptome und / oder erhöhte CPK-Werte unter Statinbehandlung, aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung sowie Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen)</p> <p>b: Diät gemäß NCEP-ATPIII TLC oder Äquivalent</p> <p>LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; q2w: alle 2 Wochen; qd: 1-mal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sc: subkutan; TLC: Therapeutic Lifestyle Changes; vs.: versus</p> | | |

Die Studie COMBO II ist eine doppelt verblindete, 2-armige RCT, in der Alirocumab und Ezetimib, jeweils in Kombination mit einer statinbasierten lipidsenkenden Therapie, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder pAVK, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens 2 weitere Risikofaktoren) und deren Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Werte mit einer bestehenden Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert waren (\geq 70 mg/dl). Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie nicht infrage kam, wurden in der Studie nicht untersucht.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [7]. Um den Vorgaben der Zulassung zu genügen, definiert der pU in seinem Dossier eine Teilpopulation, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (mST-Population). Dabei hat der pU die Kriterien zur Abgrenzung dieser Teilpopulation im Vergleich zu den Abgrenzungskriterien für das Erstverfahren (mit der Stellungnahme nachgereichte Daten) verändert [8] (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.3.2). Die im vorliegenden Dossier angelegten Kriterien sind jedoch sachgerecht. In der Studie COMBO II waren an Statinen Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als Basistherapie erlaubt. Die mST-Population setzt sich aus Patientinnen und Patienten zusammen, die 80 mg Atorvastatin, 20-40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag erhalten haben. Diese Tagesdosen konnten bei Muskelsymptomen und / oder erhöhten Kreatinphosphokinase(CPK)-Werten unter Statinbehandlung, aktiver Lebererkrankung oder erhöhten Leberwerten unter Statinbehandlung unterschritten werden, oder wenn Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen eingenommen wurden. Eine Tagesdosis von 20 mg Rosuvastatin entspricht zwar nicht der maximal möglichen Dosis, diese sollte laut Fachinformation aber nur in Ausnahmefällen bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden [9].

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf die mST-Population. Sie umfasst 402 der 720 Patientinnen und Patienten der Studie COMBO II (die mST-Population der Erstbewertung umfasste 259 der 720 Patientinnen bzw. Patienten). Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die neu vorgelegte mST-Population, soweit nicht anders vermerkt.

Alirocumab und Ezetimib wurden gemäß der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [7,10]. Die zu Studienbeginn bestehende Statintherapie sollte für die Dauer der Studie nicht verändert werden. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 104 Wochen.

Der pU legt mit dem aktuellen Dossier erstmals Daten zur finalen Datenanalyse der Studie COMBO II nach 104 Wochen vor. In der ersten Nutzenbewertung zu Alirocumab (A15-47) und dem zugehörigen Addendum (A16-16) wurden ausschließlich Daten der 52-Wochen-Auswertung gezeigt.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Charakteristika Kategorie | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Ezetimib + lipidsenkende Therapie |
|---|--|--------------------------------------|
| COMBO II | N ^a = 262 | N ^a = 140 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 61,9 (9,3) | 60,5 (8,7) |
| Geschlecht [w / m], % | 23,3 / 76,7 | 26,4 / 73,6 |
| Geografische Region | | |
| Nordamerika | 90 (34,4) | 50 (35,7) |
| Westeuropa | 69 (26,3) | 33 (23,6) |
| Osteuropa | 69 (26,3) | 35 (25,0) |
| andere | 34 (13,0) | 22 (15,7) |
| LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], MW (SD) | 105,9 (35,5) | 106,2 (36,8) |
| Fredrickson-Klassifizierung ^{b, c} | | |
| IIa | 125 (63,1) | 66 (62,9) |
| IIb | 73 (36,9) | 39 (37,1) |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD) | 10,2 (7,7) | 9,3 (7,7) |
| kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | 261 (99,6) | 140 (100) |
| koronare Herzkrankheit ^d | 241 (92,0) | 126 (90,0) |
| koronare Herzkrankheit assoziiert mit einer oder mehreren Begleiterkrankungen ^e | 202 (77,1) | 102 (72,9) |
| kardiovaskuläre Ereignisse vor Randomisierung, n (%) | 255 (97,3) | 133 (95,0) |
| akuter Myokardinfarkt | 151 (57,6) | 81 (57,9) |
| stiller Myokardinfarkt | 8 (3,1) | 2 (1,4) |
| instabile Angina Pectoris | 54 (20,6) | 28 (20,0) |
| koronare Revaskularisierung | 192 (73,3) | 107 (76,4) |
| ischämischer Schlaganfall | 22 (8,4) | 11 (7,9) |
| periphere arterielle Verschlusskrankheit | 13 (5,0) | 6 (4,3) |
| moderate chronische Nierenerkrankung | 36 (13,7) | 13 (9,3) |
| Diabetes mellitus Typ I | 1 (0,4) | 0 (0,0) |
| Diabetes mellitus Typ II | 79 (30,2) | 38 (27,1) |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
 b: Typ IIa entspricht familiärer Hypercholesterinämie, Typ IIb gemischter Hyperlipidämie
 c: Angaben liegen nur für 198 von 262 Patientinnen (Alirocumab-Arm) bzw. 105 von 140 (Ezetimib-Arm) Patientinnen und Patienten vor
 d: akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation, oder andere klinisch signifikante koronare Herzkrankheit
 e: Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder moderate chronische Nierenerkrankung, und / oder assoziiert mit anderer kardiovaskulärer Erkrankung (ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit)
 k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; m: männlich; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der mST-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II waren überwiegend männlich (ca. 75 %), im Mittel ca. 61 Jahre alt und stammten vornehmlich aus Nordamerika (35 %), Westeuropa (ca. 25 %) und Osteuropa (ca. 26 %). Zu Studienbeginn lag die mittlere LDL-C-Konzentration unter maximal verträglicher Statintherapie bei ca. 106 mg/dl. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine Hypercholesterinämie nach Fredrickson-Klassifikation auf, wobei bei etwa zwei Dritteln eine familiäre Hypercholesterinämie vorlag (Typ IIa) und bei einem Drittel eine gemischte Hyperlipidämie (Typ IIb, einschließlich erhöhter Triglyzerid-Konzentration) [11].

Nahezu alle Patientinnen und Patienten wiesen zumindest einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse auf, wobei es sich mit ca. 90 % fast ausschließlich um koronare Herzerkrankungen handelte. Bei etwa drei Viertel aller Patientinnen und Patienten kamen eine oder mehrere Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen hinzu. Schlaganfälle und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) traten jeweils bei unter 10 % aller Patientinnen und Patienten auf. Von Diabetes mellitus (fast ausschließlich Typ II) waren etwa 30 % betroffen.

Vorbehandlung mit lipidsenkenden Wirkstoffen

Tabelle 9 zeigt die lipidsenkenden Wirkstoffe, die zu Studienbeginn von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eingenommen wurden.

Tabelle 9: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Charakteristika Wirkstoff Dosierung | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Ezetimib + lipidsenkende Therapie |
|---|--|--------------------------------------|
| COMBO II | N ^a = 262 | N ^a = 140 |
| Statinbehandlung ^b | | |
| Atorvastatin | | |
| 10 mg | 2 (0,8) | 4 (2,9) |
| 20 mg | 12 (4,6) | 5 (3,6) |
| 40 mg | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 80 mg | 90 (34,4) | 46 (32,9) |
| andere Dosierung | 1 (0,4) | 0 (0,0) |
| Rosuvastatin | | |
| 5 mg | 8 (3,1) | 2 (1,4) |
| 10 mg | 6 (2,3) | 10 (7,1) |
| 20 mg | 80 (30,5) | 41 (29,3) |
| 40 mg | 34 (13,0) | 17 (12,1) |
| andere Dosierung | 2 (0,8) | 1 (0,7) |
| Simvastatin | | |
| 10 mg | 0 (0,0) | 1 (0,7) |
| 20 mg | 8 (3,1) | 4 (2,9) |
| 40 mg | 9 (3,4) | 4 (2,9) |
| 80 mg | 10 (3,8) | 5 (3,6) |
| andere Dosierung | 1 (0,4) | 0 (0,0) |
| lipidsenkende Therapie bis zur Randomisierung | 21 (8,0) | 8 (5,7) |
| Statine | 261 (99,6) | 140 (100,0) |
| Fibrate | 8 (3,1) | 5 (3,6) |
| Gallensäurebinder | 6 (2,3) | 1 (0,7) |
| Cholesterinresorptionshemmer | 27 (10,3) | 21 (15,0) |
| Nikotinsäure und Derivate | 22 (8,4) | 9 (6,4) |
| Omega-3-Fettsäuren ≥ 1000 mg/Tag | 28 (10,7) | 14 (10,0) |
| andere | 8 (3,1) | 6 (4,3) |
| <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Die Summe der Patientinnen und Patienten in der Alirocumab-Gruppe für alle Statindosen ist 263. Der Grund hierfür ist unbekannt.</p> <p>mST: maximale Statintherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der mST-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p> | | |

Allen Patientinnen und Patienten wurde zumindest 1 Statin als Basistherapie verordnet. Definitionsgemäß erhielt die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten (80 %) eine Therapie im Bereich der oben beschriebenen Maximaldosis der 3 Statine. Als weitere lipidmodifizierende Wirkstoffe kamen Fibrate, Gallensäurebinder, Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure und Omega-3-Fettsäuren zum Einsatz, allerdings bei jeweils nur einem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten (maximal zwischen 10 % und 15 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| COMBO II | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt (MACE), operationalisiert als erstes Eintreten eines der Ereignisse KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
 - nicht tödlicher Myokardinfarkt
 - ischämischer Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich)
 - ischämischer Schlaganfall (tödlich)
 - ischämischer Schlaganfall (nicht tödlich)
 - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
 - Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate SUEs
 - Gesamtrate Abbrüche wegen UEs
 - allgemeine allergische Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|--|--------------------------------|---|---|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|------|-------------------|------------------------|---|
| | Gesamtmortalität | Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) ^a | Nicht tödlicher Myokardinfarkt | Tödlicher / nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | Nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | Tödlicher ischämischer Schlaganfall | Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris | Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Allergische Reaktionen | Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle |
| COMBO II | j | n ^b | j | j | n ^c | n ^c | j | j | n ^d | j | j | j | j |
| a: zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris b: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden c: keine separate Auswertung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle vorhanden d: Endpunkt nicht erhoben j: ja; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | | | | | | | | | | | | |

Für ischämische Schlaganfälle stellt der pU Daten zu allen Ereignissen kombiniert dar, nicht aber separat zu tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen im Dossier des pU nicht vor.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie

| Studie | Studienbene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|----------|-------------|------------------|--|--------------------------------|---|---|-------------------------------------|---|---|------------------------------------|------|-------------------|------------------------|---|
| | | Gesamtmortalität | Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) ^a | Nicht tödlicher Myokardinfarkt | Tödlicher / nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | Nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | Tödlicher ischämischer Schlaganfall | Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris | Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Allergische Reaktionen | Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle |
| COMBO II | N | N | – ^b | N | N | – ^c | – ^c | N | N | – ^d | N | N | N | N |

a: zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
b: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
c: keine separate Auswertung tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle vorhanden
d: Endpunkt nicht erhoben

H: hoch; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Alirocumab + lipidsenkende Therapie mit Placebo + lipidsenkende Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Hypercholesterinämie, die trotz maximaler Statintherapie die angestrebten LDL-C-Werte nicht erreichen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabelle 14 zeigt ergänzend die Änderung der LDL-C-Konzentration im Studienverlauf. Eine Übersicht häufiger UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs befindet sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Peto Odds Ratio (Peto-OR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1) eine gute Approximation des relativen Risikos (RR). Daher wird in diesen Situationen das Peto-OR als Schätzer für das RR berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | Ezetimib + lipidsenkende Therapie | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---|--|---|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| COMBO II | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 262 | 5 (1,9) | 140 | 3 (2,1) | 0,89 [0,22; 3,67]; 0,873 |
| Morbidität | | | | | |
| kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) | keine verwertbaren Daten vorhanden | | | | |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | 262 | 9 (3,4) | 140 | 3 (2,1) | 1,60 [0,44; 5,83]; 0,474 |
| tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | 262 | 1 (0,4) | 140 | 0 (0,0) | n. b. |
| tödlich | keine separate Auswertung vorhanden | | | | |
| nicht tödlich | keine separate Auswertung vorhanden | | | | |
| Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris | 262 | 1 (0,4) | 140 | 1 (0,7) | 0,51 [0,03; 9,42] ^a ; 0,735 ^b |
| Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | 262 | 1 (0,4) | 140 | 2 (1,4) | 0,24 [0,02; 2,64] ^a ; 0,314 ^b |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Endpunkt nicht erhoben | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 262 | 220 (84,0) | 140 | 118 (84,3) | - |
| SUEs | 262 | 72 (27,5) | 140 | 37 (26,4) | 1,04 [0,74; 1,46]; 0,851 ^b |
| Abbruch wegen UEs | 262 | 27 (10,3) | 140 | 13 (9,3) | 1,11 [0,59; 2,08]; 0,797 ^b |
| allergische Reaktionen ^c | 262 | 22 (8,4) | 140 | 10 (7,1) | 1,18 [0,57; 2,41]; 0,737 ^b |
| lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^c | 262 | 9 (3,4) | 140 | 2 (1,4) | 2,40 [0,53; 10,98]; 0,269 ^b |
| a: eigene Berechnungen, Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko | | | | | |
| b: eigene Berechnungen, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) | | | | | |
| c: Operationalisierung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | | | | |

Tabelle 14: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | | Ezetimib + lipidsenkende Therapie | | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie SMD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | |
| COMBO II | | | | | | | |
| ergänzender Endpunkt | | | | | | | |
| LDL-C (mg/dl) | 258 | 105,4 (35,5) | -44,4 (2,3) | 139 | 106,0 (36,9) | -15,8 (3,2) | -28,6 [-36,3; -20,9]; < 0,001 |
| a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. b: MMRM-Auswertung der mST-Population zu Woche 104 KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus | | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial ist für alle eingeschlossenen Endpunkte der Studie COMBO II niedrig (siehe Tabelle 12). Daher können aus den vorhandenen Daten maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings seine Bewertung des Zusatznutzens maßgeblich auf Grundlage der Studie OUTCOMES vornimmt. Diese ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.6 sowie Anhang B).

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie COMBO-II traten in beiden Behandlungsgruppen nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) und dessen Einzelkomponenten

Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen keine verwertbaren Daten vor, da der pU keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorlegt. Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind in den Studienunterlagen vorhanden. Der Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (Ereignisanteile 4,8 % vs. 3,3 %; HR: 1,45; 95 %-KI: [0,65; 3,23]). Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effektschätzung der mST-Population relevant von der der Gesamtpopulation unterscheidet. Daher ist nicht zu erwarten, dass sich durch die Daten der mST-Population das Ergebnis der Bewertung ändert.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, wobei in beiden Behandlungsgruppen jeweils nur wenige Ereignisse auftraten. Insgesamt ergibt sich damit für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesamtrate Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden von Alirocumab ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UE

Für die Endpunkte allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alirocumab + lipidsenkende Therapie im Vergleich zu Ezetimib + lipidsenkende Therapie. Ein höherer oder geringerer Schaden von Alirocumab ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt in Modul 4 D des Dossiers für die relevante Teilpopulation der Studie COMBO II folgende Subgruppenmerkmale dar:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65, ≥ 65-< 75, ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika, Osteuropa, Westeuropa, Rest der Welt)
- LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn (< 100 mg/dl, ≥ 100 mg/dl)
- maximal tolerierte Statin-Vortherapie (ja / nein)

Diese Merkmale waren in der Studie a priori definiert. Das Merkmal maximal tolerierte Statin-Vortherapie wurde nur für die Gesamtpopulation untersucht, wobei die Subgruppe, auf die dies zutrifft, der mST-Population entspricht. Das Merkmal wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Subgruppenanalysen werden regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Subgruppenanalysen zur mST-Population liegen lediglich für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE und Abbruch wegen UE vor. Die Subgruppenanalysen des pU sind unvollständig, da er

keine Auswertungen zu patientenrelevanten kardiovaskulären Ereignissen und spezifischen UEs vorlegt. Das Fehlen von Analysen zu kardiovaskulären Ereignissen ist für die Nutzenbewertung folgenlos, da hier bereits in der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse pro Gruppe auftraten. Für die untersuchten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Auf eine Darstellung von Subgruppenergebnissen wird daher verzichtet (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.4).

2.3.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a | Ableitung des Ausmaßes^b |
|---|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität | 1,9 % vs. 2,1 % RR: 0,89 [0,22; 3,67] 0,873 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) ^c | k. A. | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | 3,4 % vs. 2,1 % RR: 1,60 [0,44; 5,83] 0,474 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall | 0,4 % vs. 0,0 % n. b. | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris | 0,4 % vs. 0,7 % Peto-OR: 0,51 [0,03; 9,42] 0,735 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | 0,4 % vs. 1,4 % Peto-OR: 0,24 [0,02; 2,64] 0,314 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Endpunkt nicht erhoben | | |
| Nebenwirkungen | | |
| SUE | 27,5 % vs. 26,4 % RR: 1,04 [0,74; 1,46] 0,851 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UE | 10,3 % vs. 9,3 % RR: 1,11 [0,59; 2,08] 0,797 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| allergische Reaktionen | 8,4 % vs. 7,1 % RR: 1,18 [0,57; 2,41] 0,737 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| lokale Reaktionen an der Injektionsstelle | 3,4 % vs. 1,4 % RR: 2,40 [0,53; 10,98] 0,269 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population) (Fortsetzung)

| |
|--|
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: operationalisiert als erstes Eintreten von 1 der folgenden Ereignisse: KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |
|--|

2.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alirocumab im Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|------------------|------------------|
| - | - |

In der Studie COMBO II zeigen sich weder Effekte zugunsten noch zuungunsten von Alirocumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

ODYSSEY COMBO II

El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *Am J Cardiol* 2017; 120(6): 931-939.

Leiter LA, Zamorano JL, Bujas-Bobanovic M, Louie MJ, Lecorps G, Cannon CP et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in patients with or without diabetes: a sub-analysis of ODYSSEY COMBO II. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 989-996.

Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.08.2016 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644188>.

Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus ezetimibe on top of statin in high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia (ODYSSEY COMBO II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.08.2016 [Zugriff: 20.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01644188>.

Sanofi-Aventis. 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 EFC11569; week 104; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Sanofi-Aventis. 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 EFC11569; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2018.

Sanofi-aventis Recherche & Développement. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004130-34.

Sanofi-aventis Recherche & Développement. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004130-34/results>.

2.3.6 Vom pU vorgelegte Studie OUTCOMES

In die Studie OUTCOMES wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten hatten und die trotz einer Folgebehandlung mit Statinen und / oder anderen lipidsenkenden Therapien die vorgegebenen Lipidwerte nicht erreichten.

Die Studie ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erreichten trotz einer über mehrere Wochen intensivierten Therapie, insbesondere mit Statinen, nicht die gewünschten LDL-C-Zielwerte. Das heißt, für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bestand zu Studienbeginn Eskalationsbedarf hinsichtlich der lipidsenkenden Therapie.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu der bestehenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie entweder Alirocumab oder Placebo. Die Hintergrundtherapie sollte im Verlauf der Studie stabil gehalten werden. Somit wurde nur bei den Patientinnen und Patienten im Alirocumab-Arm die bestehende Therapie eskaliert. Im Placeboarm wurde lediglich die bisherige Therapie weitergeführt, obwohl bei den Patientinnen und Patienten ein Eskalationsbedarf hinsichtlich der lipidsenkenden Therapie bestand.

Somit wurde auch die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Entsprechend der Fragestellung (Patientinnen und Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen) bedarf es für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES jedoch nicht gegeben.

Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Aufgrund der Größe der Studie und der untersuchten Endpunkte (Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse) wird die Studie OUTCOMES dennoch in Anhang B dargestellt.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 14.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 10.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 10.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 08.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU identifiziert mit der Studie OUTCOMES eine RCT, in die unter anderem statintolerante Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren [14,15]. Der pU stellt die Ergebnisse der Teilpopulation der statintoleranten Patientinnen und Patienten allerdings nur ergänzend dar und zieht sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Studie OUTCOMES ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei statintoleranten Patientinnen und Patienten nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht adäquat umgesetzt wurde (siehe Anhang B). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Patientencharakteristika, lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn und Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sind in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat für Fragestellung 2 in seinem Dossier keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diese Patienten damit nicht belegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [6] G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 18 zeigt die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 18: Vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie von Alirocumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|--|---|
| 1 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 2 | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-hemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung |
| 3 | Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. | Evolocumab oder LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie ^d |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen
c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [6]
d: Voraussetzung ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [16].
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Damit folgt der pU dem G-BA, der ebenfalls für die 3 in Tabelle 18 aufgeführten Fragestellungen eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Allerdings ist Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse [außer Evolocumab] und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung, denn die vom pU beantragte Neubewertung aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich nur auf die Fragestellungen 1 und 2 [1]. Die Nutzenbewertung erfolgt für Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Angaben des pU zu Fragestellung 3 werden im Folgenden nicht weiter kommentiert.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU beabsichtigt, den Zusatznutzen von Alirocumab zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer (heterozygot familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand neuer Studiendaten darzustellen und zu bewerten.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind weitgehend sachgerecht. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Überprüfung der Vollständigkeit ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) die 2 Studien OUTCOMES und COMBO II. Hierbei werden vom pU jeweils die Teilpopulationen betrachtet, in denen Patientinnen und Patienten mit einer maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt waren.

Bezüglich Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt) stellt der pU Daten zu einer entsprechenden Teilpopulation der Studie OUTCOMES lediglich ergänzend dar. Er leitet für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen von Alirocumab ab.

Studie OUTCOMES

Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.3.6 sowie Anhang B).

Aufgrund der Größe der Studie und der untersuchten Endpunkte (Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse) wird die Studie OUTCOMES dennoch in Anhang B dargestellt.

Studie COMBO II

Die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Auswertungen der Studie COMBO II sind für die Nutzenbewertung relevant und werden herangezogen.

Die Studie COMBO II war bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Alirocumab Teil des Studienpools des pU (IQWiG-Nutzenbewertung A15-47 [2]). Die Studienpopulation umfasst zu einem erheblichen Anteil Patientinnen und Patienten, die nicht mit einer maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt waren. Daten für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit maximaler Statintherapie legte der pU erst im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vor [17]. Die Ergebnisse für diese Teilpopulation wurden in dem Addendum A16-16 zur Nutzenbewertung bewertet [3].

Mit dem vorliegenden Dossier reicht der pU erneut Daten zu einer Teilpopulation der Studie COMBO II ein, die er als Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie bezeichnet (mST-Population). Diese Teilpopulation unterscheidet sich jedoch in einigen Punkten von der (ebenfalls als mST-Population bezeichneten) Population, die vom pU mit der Stellungnahme zur Bewertung A15-47 vorgelegt wurde. Sie ist weiter gefasst, da zusätzlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die eine Rosuvastatin-Dosis von 20 mg/Tag erhielten. Darüber hinaus hat der pU zusätzliche Kriterien benannt, die eine niedrigere als die maximale Statindosis bedingen oder erlauben (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich der Definitionen der mST-Populationen des pU (COMBO II)

| | Stellungnahme A15-47 [17] | Vorliegendes Dossier |
|---|---|--|
| Patientinnen und Patienten in mST-Population | 259 | 402 |
| Atorvastatin | 80 mg/Tag | 80 mg/Tag |
| Rosuvastatin | 40 mg/Tag | 20–40 mg/Tag |
| Simvastatin | 80 mg/Tag | 80 mg/Tag |
| weitere Kriterien für nicht maximale Statindosis | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskelsymptome oder erhöhte Kreatinphosphokinase als Grund für reduzierte Dosis im Erfassungsbogen vermerkt | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskelsymptome oder erhöhte Kreatinphosphokinase unter Statinbehandlung ▪ aktive Lebererkrankung ▪ erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung ▪ Begleitmedikation mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen |
| mST: Patientinnen und Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie | | |

Ein Vergleich der Patientenzahlen beider mST-Populationen zeigt, dass die Population im aktuellen Dossier des pU um 143 Patientinnen und Patienten umfangreicher ist als die Population in der Stellungnahme zu A15-47. Dies liegt hauptsächlich am Einschluss von Patientinnen und Patienten, die mit 20 mg Rosuvastatin vorbehandelt sind: 121 der 143 zusätzlichen Patientinnen bzw. Patienten wurden mit dieser Dosierung behandelt. Weitere 22 zusätzliche Patientinnen und Patienten wurden offenbar eingeschlossen, weil sie die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit einer nicht maximalen Statindosis erfüllten (aktive Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statinbehandlung oder Begleitmedikation mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Patienten mit maximaler oder halber maximaler Statindosis in den vom pU definierten mST-Populationen (COMBO II)

| | Gesamtpopulation n (%) | Stellungnahme A15-47 n (%) | Aktuelles Dossier n (%) |
|--|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | N = 720 | N = 259 | N = 402 |
| Atorvastatin 40 mg/Tag | 169 (23,5 %) | k. A. | 0 (0 %) |
| Atorvastatin 80 mg/Tag | 136 (18,9 %) | k. A. | 136 (33,8 %) |
| Rosuvastatin 20 mg/Tag | 121 (16,8 %) | k. A. | 121 (30,1 %) |
| Rosuvastatin 40 mg/Tag | 51 (7,1 %) | k. A. | 51 (12,7 %) |
| Simvastatin 80 mg/Tag | 15 (2,1 %) | k. A. | 15 (3,7 %) |
| mST: Patientinnen und Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Patientinnen und Patienten mit spezifischer Dosis | | | |

Das Vorgehen des pU, auch Patientinnen und Patienten mit einer Tagesdosis von 20 mg Rosuvastatin einzuschließen, ist sachgerecht. Laut Fachinformation soll eine Titration auf eine Maximaldosis von 40 mg/Tag nur bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko erfolgen, die das angestrebte Therapieziel mit 20 mg/Tag nicht erreichen [9]. Daher kann eine Dosierung von 20 mg/Tag in der Regel als maximale Dosis angesehen werden. Die zusätzlichen Kriterien zur Definition einer Statintoleranz sind zwar nicht zwingend als Grund für eine niedrige Statin-Dosis anzusehen, allerdings werden durch diese Kriterien nur wenige zusätzliche Patientinnen bzw. Patienten in die mST-Population eingeschlossen.

Zusammenfassend entspricht die vom pU gewählte Teilpopulation der Studie COMBO II den Kriterien für eine maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Sie ist damit für die Nutzenbewertung relevant. Die folgenden Abschnitte sowie Abschnitt 2.3 beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf die mST-Population der Studie COMBO II.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign und Interventionen in der Studie COMBO II sind im Dossier des pU ausreichend beschrieben.

Der pU charakterisiert die Studienpopulation anhand von Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Herkunftsregion. Weiterhin zeigt er die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit, koronaren Risikoäquivalenten, Diabetes mellitus und Lipidwerten zu Studienbeginn. Die lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn wird anhand

der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Simvastatin und statinfreier Therapie beschrieben. Enthalten sind sowohl Angaben zur Gesamtpopulation als auch zur mST-Population. Die Studienpopulation ist damit ausreichend beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Population der Studie COMBO II zu 85 % aus weißen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern bestand. Zudem entsprechen die Hintergrundtherapien dem in Deutschland üblichen Spektrum, wobei Statine das Mittel der ersten Wahl seien. Die verwendeten Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin) seien ausgewählt worden, weil sie die wirksamsten und in Deutschland am häufigsten verschriebenen Statine seien. Die Vergleichstherapie Ezetimib sei in Deutschland die häufigste Kombinationstherapie zusätzlich zu einem Statin.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung von Verzerrungsaspekten ist in Modul 4 D Abschnitt 4.2.4 des Dossiers dargestellt. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vom pU für direkte Vergleiche eingeschlossene Studie COMBO II vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.2.2, 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU präsentiert für den Vergleich der Behandlungsgruppen bei dichotomen Endpunkten die Effektmaße RR, Odds Ratio und Risikodifferenz mit Konfidenzintervall und p-Wert, berechnet mittels Normalapproximation. In der Nutzenbewertung wird das vom pU vorgelegte RR für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) gemäß dem von Brockhaus et al. beschriebenen Vorgehen in bestimmten Fällen das Peto-OR [18] als Schätzer für das relative Risiko verwendet.

Metaanalysen

Von den zwei identifizierten Studien des pU ist nur eine für die Nutzenbewertung relevant, daher wird auf eine Kommentierung der Methodik von Metaanalysen verzichtet.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- KHK-bedingte Mortalität: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Gesamtmortalität bildet die Todesfälle aufgrund jeglicher Ursache ab und bietet daher ein umfassenderes Bild als weitere Endpunkte, die die Mortalität aufgrund spezieller Ursachen abbilden.

Morbidität

- kombinierter Endpunkt „KHK-bedingte Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris (MACE)“: eingeschlossen, aber für die relevante Teilpopulation keine Daten vorhanden

Der pU definiert diesen Endpunkt post hoc im Studienbericht der COMBO II-Studie. Die Ereignisse werden anhand der UE-Daten erhoben. Der Endpunkt MACE mit der o. g. Kombination kardiovaskulärer Endpunkte bildet einen Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen hinreichend ab. Der pU liefert jedoch keine Auswertungen dieses Endpunkts für die relevante Teilpopulation.

- kombinierter Endpunkt „KHK-bedingte Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und ischämiebedingte koronare Revaskularisierung“: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus allen in der Studie erhobenen schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen dar. Hierzu zählen auch ischämiebedingte koronare Revaskularisationen. Diese sind jedoch nicht zweifelsfrei patientenrelevant (siehe unten), weshalb der kombinierte Endpunkt ebenfalls nicht relevant ist.

Da im Dossier des pU verwertbare Angaben zum kombinierten Endpunkt MACE für die relevante Teilpopulation fehlen, werden in der vorliegenden Bewertung nur die patientenrelevanten Komponenten dieses Endpunkts als einzelne Endpunkte dargestellt.

- nicht tödlicher Myokardinfarkt: eingeschlossen
- ischämischer Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich): eingeschlossen

Für tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle liegen im Dossier des pU jeweils keine separaten Angaben vor.

- Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris: eingeschlossen
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz: eingeschlossen
- ischämiebedingte koronare Revaskularisierung: nicht eingeschlossen

Patientenrelevante Ereignisse, die in der Folge gegebenenfalls eine koronare Revaskularisierung erfordern können, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Endpunkte Myokardinfarkt (nicht tödlich) und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris berücksichtigt. Anhand der vom pU vorgelegten Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, inwiefern die Koronarrevaskularisationen dringend indiziert waren.

- prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit LDL-C-Konzentration < 70 mg/dl: nicht eingeschlossen

Die Änderung der LDL-C-Konzentration ist kein patientenrelevanter Endpunkt. Der pU gibt an, dass eine LDL-C-Senkung zu einem verringerten kardiovaskulären Risiko führt. Da in der Studie COMBO II Daten zu kardiovaskulären Ereignissen vorliegen, ist es nicht erforderlich, auf einen Surrogatendpunkt wie die LDL-C-Änderung zurückzugreifen. Weitere Erläuterungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.6.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen, jedoch keine relevanten Daten vorhanden

Im Dossier des pU liegen keine relevanten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, da dieser Endpunkt in der Studie COMBO II nicht untersucht wurde.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate Abbrüche wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden die folgenden spezifischen UEs ausgewählt.

- allergische Ereignisse

Allergische Ereignisse waren in der Studie COMBO II wie folgt operationalisiert:

- Allgemeine allergische Reaktionen, ausgewählt unter Verwendung des SMQ Hypersensitivität unter Ausschluss der PTs, die mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle verknüpft sind: Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle
- Allgemeine allergische Reaktionen und lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle, ausgewählt unter Verwendung des SMQ Hypersensitivität einschließlich der PTs, die mit lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle verknüpft sind: Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Ekzem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Vaskulitis an der Injektionsstelle, Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Ödem an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle
- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen erhoben.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

In den Studienunterlagen des pU ist angegeben, dass für die kombinierten kardiovaskulären Endpunkte der Studie COMBO II Ereigniszeitanalysen und Hazard Ratios berechnet werden sollen. Für eine vollständige Darstellung dieser Endpunkte müssten auch Ereigniszeitanalysen der Einzelkomponenten enthalten sein. Diese liegen im Dossier für die mST-Population jedoch weder für den kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten vor. Stattdessen zeigt

der pU OR, RR und RD als Effektschätzer. Aufgrund der jeweils geringen Ereigniszahl mit durchweg nicht statistisch signifikantem Ergebnis ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Ereigniszeitanalysen zu qualitativ unterschiedlichen Aussagen führen würden.

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik zu Subgruppen / Effektmodifikatoren befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.5) des Dossiers.

Angaben der Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, werden vom pU nicht benannt. Lediglich das Signifikanzniveau des Interaktionstests (p -Wert $< 0,05$) wird angegeben.

Subgruppenmerkmale

Ergebnisse zu den jeweiligen Subgruppen liegen im Dossier des pU nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Sie wurden vom pU für SUE, Abbruch wegen UE und Gesamtmortalität (UE mit Todesfolge) ausgewertet, nicht jedoch für die patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkte und spezifische UEs. Die Subgruppenanalysen des pU sind damit inhaltlich unvollständig. Das Fehlen von Subgruppenanalysen zu kardiovaskulären Ereignissen ist aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen für die Nutzenbewertung in diesem Fall nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.3). Auf die spezifischen UE trifft dies jedoch nicht zu, hier treten zumindest auf Ebene der Systemorganklassen (SOC), aber auch verschiedener Preferred Terms (PT) deutlich mehr als 10 Ereignisse pro Gruppe auf.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU stützt seine Bewertung für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten bei denen eine Statintherapie infrage kommt) auf die beiden Studien OUTCOMES und COMBO II. Nach Aussage des pU wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in beiden Studien umgesetzt. Beide Studien weisen nach seiner Einschätzung eine hohe interne Validität auf. Die Aussagesicherheit sei sowohl endpunktübergreifend als auch auf Endpunktebene hoch.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt) stellt der pU eine Teilpopulation der Studie OUTCOMES nur ergänzend dar, da nach seiner Einschätzung unklar ist, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation adäquat umgesetzt wurde.

Die Einschätzung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die OUTCOMES-Studie nicht richtig. Während in der Studie COMBO II durch die Hinzunahme von Ezetimib eine Eskalation der bestehenden, nicht ausreichenden lipidsenkenden Therapie im Vergleichsarm vorgenommen wird, ist dies in der Studie OUTCOMES nicht der Fall. Eine Justierung der lipidsenkenden Basistherapie erfolgte nur vor der Randomisierung. Das hat zur Folge, dass im Alirocumab-Arm eine Therapieeskalation stattfand, nicht aber im Vergleichsarm. Für einen Vergleich im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre aber eine Eskalation mit einem aktiven Therapieprinzip auch im Vergleichsarm notwendig. Die Studie OUTCOMES ist somit nicht relevant für die Nutzenbewertung. Dies gilt für beide Fragestellungen (siehe Abschnitt 2.3.6 sowie Anhang B.1).

Der pU nimmt die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Gesamtpopulationen der von ihm eingeschlossenen Studien vor, da die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit maximal tolerierter Statintherapie) nach seiner Einschätzung auf die Gesamtpopulationen übertragbar seien. Die statistische Nachweiskraft sei dadurch größer, da die Studien auf ein größeres Patientenkollektiv gepowert sind, als es die relevante Teilpopulation umfasst. Das Vorgehen des pU hat keine Auswirkungen auf die Schlussfolgerungen, da sich in der Studie COMBO II auch in der Gesamtpopulation für keinen der patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, ebenso wie in der bewertungsrelevanten mST-Population. Die Bewertung wird auf Grundlage der mST-Population vorgenommen (siehe Abschnitt 2.6.8.2).

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie infrage kommt.

Der pU stützt seine Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab auf die Gesamtpopulationen der Studien OUTCOMES und COMBO II. Die Ergebnisse der mST-Population werden nur ergänzend dargestellt. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Maßgeblich für die Bewertung des Zusatznutzens ist die Population, die der Zulassungspopulation von Alirocumab entspricht, in diesem Fall die mST-Population (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Zudem ist die Studie OUTCOMES für die Bewertung nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie hier nicht umgesetzt ist (siehe Abschnitt 2.3.6 sowie Anhang B.1).

Der pU leitet insgesamt für diese Fragestellung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dieser stützt sich jedoch vor allem auf die Ergebnisse der OUTCOMES-Studie, da nur hier statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftreten. Da diese Studie aber nicht bewertungsrelevant ist, kann ein Zusatznutzen nur anhand der Studie COMBO II abgeleitet werden. Hier zeigen sich für keinen Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 2.3.4). Daher ist für Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie infrage kommt, ein Zusatznutzen von Alirocumab nicht belegt.

Fragestellung 2: Statinintolerante Patientinnen und Patienten

Statinintolerante Patientinnen und Patienten wurden nur in der Studie OUTCOMES eingeschlossen. Die Studie ist allerdings auch für Fragestellung 2 nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (siehe Abschnitt 2.4 und Anhang B.1). Damit liegen für Fragestellung 2 keine relevanten Daten vor, ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab eingesetzt.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.2.2) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU beschreibt die Reduktion von LDL-C als Surrogat für die kardiovaskuläre Risikoreduktion. Danach sei durch Studien zur Pathophysiologie, Epidemiologie und Genetik sowie Metaanalysen klinischer Studien (insbesondere zu Statinen) eine positive Korrelation zwischen hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hinreichend belegt [19-29]. Weiter zitiert der pU mehrere medikamentöse und nicht medikamentöse Interventionsstudien, die einen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos zeigen sollen [30-39]. Die vom pU zitierten Quellen erfüllen jedoch nicht die Ansprüche, die an eine aussagekräftige Surrogatvalidierung gestellt werden. Insbesondere fehlt eine systematische Informationsbeschaffung nach Studien, anhand derer z. B. eine korrelationsbasierte Validierung durchgeführt werden könnte (siehe auch IQWiG-Berichte A10-05, A16-74 [40,41]).

In den beiden vom pU eingeschlossenen Studien COMBO II und OUTCOMES wurden kardiovaskuläre Ereignisse als Endpunkte erhoben und ausgewertet, entweder als prädefinierte Morbiditätsendpunkte (Studie OUTCOMES) oder post hoc anhand der Daten zu UE (Studie COMBO II). Aus beiden Studien liegen somit valide Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor. Es ist daher nicht erforderlich, auf Daten zu Surrogatendpunkten wie der LDL-C-Senkung zurückzugreifen, um Aussagen zum kardiovaskulären Nutzen oder Schaden von Alirocumab treffen zu können. Die LDL-C-Senkung wird daher im vorliegenden Bericht lediglich ergänzend dargestellt, geht aber nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab ein.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) und der gemischten Dyslipidämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation für Alirocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit der maximal verträglichen Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder die eine Statintoleranz oder -kontraindikation aufweisen [7].

Die Zielpopulation unterteilt sich in 3 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt (Fragestellung 1),
- Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt (Fragestellung 2),
- Patientinnen und Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 3).

Die vorliegende erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Alirocumab bezieht sich auf die ersten 2 Fragestellungen. Die Angaben zur Fragestellung 3 wird somit nicht bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und ausgeprägter Dyslipidämie. Der pU beschreibt, dass Alirocumab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und des günstigen Nebenwirkungsprofils eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums darstellt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU entnimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und 2 dem vorherigen Dossier [42] und dem G-BA-Beschluss [8] zur Erstbewertung von Alirocumab. Dementsprechend gibt der pU für die Fragestellung 1 eine Anzahl in Höhe von 270 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Für die Fragestellung 2 gibt der pU eine Anzahl von 1750 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem genannten Dossier [42] sowie dem Beschluss des G-BA [8] zu Alirocumab ist nachvollziehbar. Jedoch gilt die Einschätzung der Zahlen in der damaligen Dossierbewertung [2] weiterhin. Bezüglich Fragestellung 1 wird dort auf Unsicherheiten und bezüglich Fragestellung 2 auf eine Unterschätzung hingewiesen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet mit keiner wesentlichen Änderung der Prävalenz und Inzidenz der primären Hypercholesterinämie innerhalb der nächsten 5 Jahre.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Innerhalb der Fragestellung 1 beansprucht der pU für die Patientengruppe mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter koronarer Herzkrankheit oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese einen beträchtlichen Zusatznutzen. Analog zum vorherigen Dossier [42] gibt er hierfür eine Anzahl von 116 025 Patientinnen und Patienten an. Darauf basierend leitet er 61 730 bis 82 306 erwachsene Patientinnen und 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 ab, für die der pU ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

In der Nutzenbewertung wird kein Zusatznutzen festgestellt, somit entfällt die Bewertung der Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt): maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
- Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt): andere (als Statine) Lipidsenker (Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer, Fibrate) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Fragestellung 1

Aus der Wirkstoffgruppe der Statine berücksichtigt der pU Atorvastatin und Rosuvastatin. Weitere Statine beispielsweise Pravastatin und Simvastatin berücksichtigt der pU nicht.

Als weitere lipidsenkende Wirkstoffe berücksichtigt der pU die Anionenaustauscher Colesevelam und Colestyramin sowie für Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib und für Fibrate Fenofibrat.

Zusätzlich berücksichtigt er noch die Fixkombinationen Ezetimib/Atorvastatin und Ezetimib/Rosuvastatin.

Fragestellung 2

Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Colesevelam, Colestyramin, Ezetimib sowie Gemfibrozil und Fenofibrat. Bezafibrat berücksichtigt der pU dabei nicht.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für alle medikamentösen Therapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Alirocumab sowie den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen entsprechen den Fachinformationen [7,9,43-53].

Anders als beim vorherigen Dossier zu Alirocumab (einer Behandlung 1-mal alle 2 Wochen) geht der pU im vorliegenden Dossier von einer Behandlung 1-mal alle 2 Wochen oder 1-mal pro Monat aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Alirocumab sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [7]. Gemäß der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Alirocumab mit 75 mg bis 150 mg alle 2 Wochen (jeweils 26 Injektionen pro Jahr) oder mit 300 mg 1-mal monatlich (24 Injektionen à 150 mg pro Jahr).

Die Angaben des pU zum Verbrauch der anderen lipidsenkenden Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [9,44-53].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alirocumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018 wieder.

Für Atorvastatin 10 mg, 80 mg und Rosuvastatin 40 mg verwendet der pU eine Packungsgröße von 98 Tabletten, während eine Packung mit 100 Tabletten wirtschaftlicher ist.

Für Rosuvastatin 5 mg sowie Colestyramin (Pulver) gibt der pU die Kosten korrekt an.

Für den Wirkstoff Colestyramin bestimmt der pU die Kosten für die Darreichungsform Pulver in Beuteln abgepackt. Die geringsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei der Darreichungsform Granulat lose.

Bei Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg, Gemfibrozil und Fenofibrat, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht korrekt.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018 wiedergegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU geht davon aus, dass regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe Alirocumab, Colesevelam, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin und Ezetimib/Rosuvastatin sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Atorvastatin, Rosuvastatin, Gemfibrozil und Fenofibrat sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für den Wirkstoff Colestyramin sind unterschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Fragestellung 1

Für die zu bewertende Therapie beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 7756,03 € (Alirocumab + Rosuvastatin 5 mg) bis 11 012,09 € (Alirocumab + Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib + Colesevelam). Die vom pU angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 47,23 € (Rosuvastatin 5 mg) bis 2660,89 € (Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib + Colesevelam). Die vom pU angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

Fragestellung 2

Für die zu bewertende Therapie beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 7818,30 € (Alirocumab + Fenofibrat) bis 11 262,04 € (Alirocumab + Ezetimib + Colesevelam). Für die Untergrenze ist gemäß Fachinformation [7] Alirocumab als Monotherapie (7708,80 €) zu berücksichtigen. Für die Obergrenze verwendet der pU die Dosierung von Colesevelam als Monotherapie (7 Tabletten). Da es jedoch in Kombination gegeben wird, ist hier die Dosierung von Colesevelam als Kombinationstherapie (6 Tabletten) zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz ist die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 109,50 € (Fenofibrat) bis 2910,84 € (Ezetimib + Colesevelam). Die vom pU angegebene Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist

dagegen überschätzt, da die Obergrenze sich auf eine Kombinationstherapie bezieht, während die zweckmäßige Vergleichstherapie ausdrücklich eine Monotherapie ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [7]. Eine quantitative Abschätzung erfolgt nicht. Er schätzt jedoch, dass etwa 4 % die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen.

Zudem gibt er an, dass durch den G-BA-Beschluss im Jahr 2016 [54] die Verordnungsfähigkeit von Alirocumab eingeschränkt ist. Die Einschränkung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Dabei kommen nur Patientinnen und Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse infrage. Der pU geht davon aus, dass Alirocumab einen Versorgungsanteil von etwa 50 % an dieser eingeschränkten Patientenpopulation ausmacht.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass die Entwicklung der Verordnungszahlen sich nicht konkret prognostizieren lassen. Jedoch geht er zukünftig von einer Steigung der Verordnungszahlen aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem vorherigen Dossier [42] sowie dem Beschluss des G-BA [8] zu Alirocumab ist nachvollziehbar.

Jedoch gilt die Einschätzung der Zahlen in der damaligen Dossierbewertung [2] weiterhin. Bezüglich Fragestellung 1 wird dort auf Unsicherheiten und bezüglich Fragestellung 2 auf eine Unterschätzung hingewiesen.

Fragestellung 1

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

Fragestellung 2

Für die zu bewertende Therapie ist für die Untergrenze Alirocumab als Monotherapie zu berücksichtigen. Für die Obergrenze verwendet der pU die Dosierung von Colesevelam als Monotherapie (7 Tabletten). Da es jedoch in Kombination gegeben wird, ist hier die Dosierung von Colesevelam als Kombinationstherapie (6 Tabletten) zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz ist die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die vom pU angegebene Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist dagegen überschätzt, da die

Obergrenze sich auf eine Kombinationstherapie bezieht, während die zweckmäßige Vergleichstherapie ausdrücklich eine Monotherapie ist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre oder nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- In Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b, c} | maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c | andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [6] G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|--|
| Alirocumab | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt | 270 000 | Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem vorherigen Dossier [42] sowie dem Beschluss des G-BA [8] zu Alirocumab ist nachvollziehbar. Jedoch gilt die Einschätzung der Zahlen in der damaligen Dossierbewertung [2] weiterhin. Bezüglich Fragestellung 1 wird dort auf Unsicherheiten und bezüglich Fragestellung 2 auf eine Unterschätzung hingewiesen. |
| | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt | 1750 | |
| <p>a: Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € | Kommentar |
|---|---|--|--|
| Fragestellung 1 | | | |
| Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt | 7756,03 ^b –11 012,09 ^c | Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zu bewertende Therapie sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel. |
| maximal tolerierte medikamentöse und diätische lipidsenkende Therapie | | 47,23 ^d –2660,89 ^e | |
| Fragestellung 2 | | | |
| Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien | Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt | 7818,30 ^f –11 262,04 ^g | Für die zu bewertende Therapie ist für die Untergrenze Alirocumab als Monotherapie zu berücksichtigen. Für die Obergrenze verwendet der pU die Dosierung von Colesevelam als Monotherapie (7 Tabletten). Da es jedoch in Kombination gegeben wird, ist hier die Dosierung von Colesevelam als Kombinationstherapie (6 Tabletten) zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz ist die Obergrenze in der Größenordnung plausibel. |
| andere (als Statine) Lipidsenker als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung | | 109,50 ^h –2910,84 ⁱ | Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die vom pU angegebene Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist dagegen überschätzt, da die Obergrenze sich auf eine Kombinationstherapie bezieht, während die zweckmäßige Vergleichstherapie ausdrücklich eine Monotherapie ist. |
| <p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar. b: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Alirocumab und Rosuvastatin 5 mg. c: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Alirocumab, Rosuvastatin 40 mg, Ezetimib und Colesevelam. d: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Monotherapie mit Rosuvastatin 5 mg. e: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Rosuvastatin 40 mg, Ezetimib und Colesevelam. f: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Alirocumab und Fenofibrat. g: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Alirocumab, Ezetimib und Colesevelam. h: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Monotherapie mit Fenofibrat. i: Die vom pU angegebenen Kosten beziehen sich auf eine Kombinationstherapie mit Ezetimib und Colesevelam. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V: Alirocumab [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3539/2018-10-04_AM-RL-XII_Alirocumab-erneute-NB.pdf.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47): Auftrag A16-16 [online]. 14.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 383). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-16_Alirocumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 04.11.2017 [Zugriff: 27.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
7. Sanofi. Praluent 75mg/150mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alirocumab [online]. 04.05.2016 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf.

9. Ratiopharm. Rosuvastatin-ratiopharm Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Heumann. Ezetimib Heumann 10 mg Tabletten [online]. 08.2017 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull World Health Organ 1970; 43(6): 891-915.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
14. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014; 168(5): 682-689.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097-2107.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 01.02.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1527/MVV-RL_2017-11-17_iK-2018-02-01.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alirocumab [online]. 04.05.2016 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4041/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_ZD.pdf.
18. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670-1681.
20. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366(9493): 1267-1278.

21. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(15): 1552-1561.
22. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631-2639.
23. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117-125.
24. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease: a Mendelian randomisation study. *PLoS One* 2008; 3(8): e2986.
25. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-590.
26. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-3421.
27. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol* 2015; 110(2): 4.
28. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166(21): 2307-2313.
29. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(5): 276-289.
30. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(12): 1302-1309.
31. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(5): 485-494.

32. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1253-1261.
33. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323(14): 946-955.
34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-2397.
35. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM et al. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 60.
36. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD002091.
37. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(22): 2078-2087.
38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713-1722.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500-1509.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-74 [online]. 23.02.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 491). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
42. Sanofi-Aventis Deutschland. Alirocumab (Praluent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 02.11.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/dossier>.

43. Medical Valley. Atorvastatin AXiromed 10 mg Filmtabletten. 09.2017.
44. Medical Valley. Atorvastatin AXiromed 80 mg Filmtabletten. 09.2017.
45. Sanofi Genzyme. Cholestagel 625 mg Filmtabletten. 12.2017.
46. Betapharm Arzneimittel. Ezetimib beta 10 mg Tabletten. 02.2018.
47. Stadapharm. Fenofibrat STADA 250 mg Hartkapseln, retardiert. 09.2016.
48. Pfizer. Gevilon 600 mg/900 mg Filmtabletten. 06.2018.
49. Bristol-Myers Squibb. Quantalan zuckerfrei. 04.2014.
50. Hexal. RosuHEXAL plus Ezetimib 5 mg/10 mg / 20 mg/10 mg Tabletten. 02.2018.
51. Medical Valley. Rosuvastatin Axiromed 40 mg Filmtabletten. 08.2017.
52. Klinge. Rosuzet 10 mg/10 mg Filmtabletten. 04.2018.
53. Berlin Chemie. Tioblis 10 mg/10 mg / 10 mg/80 mg Filmtabletten. 10.2017.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Alirocumab [online]. 2016 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf.
55. Sanofi. ODYSSEY outcomes: evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2018 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01663402>.
56. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the effect of alirocumab (SAR236553/REGN727) on the occurrence of cardiovascular events in patients who have recently experienced an acute coronary syndrome [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.11.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21.
57. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group-study to evaluate the effect of alirocumab (SAR236553/REGN727) on the occurrence of cardiovascular events in patients who have recently experienced an acute coronary syndrome: study EFC1570; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
58. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group-study to evaluate the effect of alirocumab (SAR236553/REGN727) on the occurrence of cardiovascular events in patients who have recently experienced an acute coronary syndrome: study EFC1570; Zusatzanalysen [unveröffentlicht] 2018.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Studie COMBO II

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 262 | Ezetimib + lipidsenkende Therapie N = 140 |
| COMBO II | | |
| Gesamtrate UEs | 220 (84,0) | 118 (84,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 94 (35,9) | 56 (40,0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 23 (8,8) | 6 (4,3) |
| Grippe | 15 (5,7) | 9 (6,4) |
| Nasopharyngitis | 15 (5,7) | 8 (5,7) |
| Bronchitis | 11 (4,2) | 8 (5,7) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen | 12 (4,6) | 8 (5,7) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 9 (3,4) | 10 (7,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 22 (8,4) | 16 (11,4) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 19 (7,3) | 7 (5,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 63 (24,0) | 31 (22,1) |
| Schwindelgefühl | 21 (8,0) | 12 (8,6) |
| Kopfschmerz | 14 (5,3) | 5 (3,6) |
| Augenerkrankungen | 19 (7,3) | 7 (5,0) |
| Herzerkrankungen | 51 (19,5) | 27 (19,3) |
| Angina pectoris | 9 (3,4) | 8 (5,7) |
| Gefäßerkrankungen | 32 (12,2) | 18 (12,9) |
| Hypertonie | 16 (6,1) | 11 (7,9) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 37 (14,1) | 24 (17,1) |
| Husten | 7 (2,7) | 10 (7,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 57 (21,8) | 30 (21,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 29 (11,1) | 13 (9,3) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 86 (32,8) | 36 (25,7) |
| Myalgie | 18 (6,9) | 11 (7,9) |
| Arthralgie | 16 (6,1) | 8 (5,7) |
| Rueckenschmerzen | 14 (5,3) | 4 (2,9) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 20 (7,6) | 11 (7,9) |

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population) (Fortsetzung)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 262 | Ezetimib + lipidsenkende Therapie N = 140 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 17 (6,5) | 3 (2,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 46 (17,6) | 19 (13,6) |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 9 (3,4) | 7 (5,0) |
| Untersuchungen | 38 (14,5) | 20 (14,3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 51 (19,5) | 26 (18,6) |
| Unabsichtliche Ueberdosierung | 20 (7,6) | 11 (7,9) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 262 | Ezetimib + lipidsenkende Therapie N = 140 |
| COMBO II | | |
| Gesamtrate SUEs | 72 (27,5) | 37 (26,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 13 (5,0) | 5 (3,6) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen | 7 (2,7) | 4 (2,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 12 (4,6) | 4 (2,9) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 (0,0) | 3 (2,1) |
| Herzerkrankungen | 34 (13,0) | 17 (12,1) |
| Angina pectoris instabil | 8 (3,1) | 3 (2,1) |
| Angina pectoris | 7 (2,7) | 4 (2,9) |
| Gefaesserkrankungen | 6 (2,3) | 4 (2,9) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 6 (2,3) | 2 (1,4) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 8 (3,1) | 5 (3,6) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 5 (1,9) | 4 (2,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 7 (2,7) | 2 (1,4) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 8 (3,1) | 2 (1,4) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Ezetimib + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 262 | Ezetimib + lipidsenkende Therapie N = 140 |
| COMBO II | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 27 (10,3) | 13 (9,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 7 (2,7) | 1 (0,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 2 (0,8) | 3 (2,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 4 (1,5) | 4 (2,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1 (0,4) | 3 (2,1) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Anhang B – Ergänzende Darstellung der Studie OUTCOMES

B.1 – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie OUTCOMES

Tabelle 27: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|----------------------------|--|--|--|---|--|
| OUTCOMES | RCT, doppelblind, parallel | Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom ^b erlitten und trotz intensiver lipidsenkender Therapie mindestens einen der folgenden Werte nicht unterschritten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDL-C: ≥ 70 mg/dl oder ▪ Apo-B: ≥ 80 mg/dl oder ▪ non-HDL-C: ≥ 100 mg/dl | Alirocumab (N = 9462) Placebo (N = 9462) Patientinnen und Patienten mit maximaler Statintherapie ^c : Alirocumab (n = 4417) Placebo (n = 4373) Patientinnen und Patienten für die eine Statintherapie nicht infrage kommt: Alirocumab (n = 233) Placebo (n = 227) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screeningphase: 4 bis 52 Wochen (Zeit von Hospitalisierung bis Randomisierung) ▪ Run-in-Phase (Zeit von Screening bis Randomisierung): 2 bis 16 Wochen ▪ geplante Studiendauer: 24 bis 64 Monate ▪ Ende der Behandlung: wenn bei mindestens 1613 Patientinnen und Patienten ein Ereignis des primären Endpunkts aufgetreten ist oder 24 Monate nach Abschluss der Randomisierung, je nachdem, was zuerst eintrat ▪ Beobachtung: innerhalb von 30 Tage nach Studienende | 1387 Zentren in 57 Ländern in Europa, Asien, Afrika, Nordamerika, Süd- und Mittelamerika 10/2012–01/2018 | primär (kombinierter Endpunkt): Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris 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 aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: STEMI, NSTEMI oder instabile Angina mit hohem Infarkttrisiko</p> <p>c: 80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin oder Behandlung mit einer niedrigeren Dosis aufgrund von Muskelsymptomen und / oder erhöhte CPK-Werten unter Statinbehandlung, aktiver Lebererkrankung, erhöhten Leberwerten unter Statinbehandlung oder Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen</p> <p>Apo-B: Apolipoprotein B; CPK: Kreatinphosphokinase; HDL-C: High Density Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | |

Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|---|
| OUTCOMES | <p>Run-in-Phase (2 bis 16 Wochen): Die Run-in-Phase umfasste 2 Visiten. Die Patientinnen und Patienten sollten bis zur 2. Visite eine lipidsenkende Therapie erhalten, die folgende Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atorvastatin 40 oder 80 mg, oder Rosuvastatin 20 oder 40 mg, oder eine maximal tolerierte Dosis dieser beiden Statine ▪ bei Statin-Unverträglichkeit (mindestens 2 Statine) statinfreie lipidsenkende Therapie^a ▪ geeignet für dauerhafte Therapie über mehrere Jahre hinweg ▪ gut verträglich über mindestens 2 Wochen vor der 2. Visite <p>Nur Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 2 Wochen Therapie einen der präspezifizierten LDL-Zielwerte nicht erreicht hatten (LDL-C \leq 70 mg/dl, Apo-B \leq 80 mg/dl oder non-HDL-C \leq 100 mg/dl) wurden zu einer der beiden Behandlungsgruppen randomisiert.</p> | |
| | <p>Behandlungsphase (24 bis 64 Monate): Alirocumab, subkutan, mittels Fertigpen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 75 mg q2W ▪ zu Monat 2: <ul style="list-style-type: none"> ▫ falls LDL-C < 50 mg/dl: 75 mg q2W ▫ falls LDL-C \geq 50 mg/dl: 150 mg q2W ▪ Dosisanpassung an Folgevisiten möglich^b <p>+</p> <p>Fortführung der lipidsenkenden Diät^c und Hintergrundtherapie gemäß der Run-in-Phase. Nach der Randomisierung durfte die während der Run-in-Phase festgelegte Hintergrundtherapie in beiden Studienarmen nicht mehr verändert werden (außer bei Unverträglichkeit).</p> | <p>Placebo, q2W, subkutan, mittels Fertigpen</p> <p>+</p> |
| | <p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lipidsenkende Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Statine (nur Atorvastatin und Rosuvastatin, außer bei Unverträglichkeit gegen beide) ▫ Cholesterinabsorptionshemmer ▫ Gallensäurebinder (z. B. Cholestyramin, Cloestipol oder Colesevelam) ▫ Nikotinsäure ▫ Fenofibrat oder Fenofibrinsäure ▫ Omega-3-Fettsäuren ▪ alle weiteren notwendigen Begleitmedikationen | |
| <p>a: Nach Angaben des pU machten statinintolerante Patientinnen und Patienten 2,4 % der Studienpopulation aus. b: Abtitration von 150 zu 75 mg q2W bei LDL-C < 25 mg/dl; Absetzen von Alirocumab und Umstellung auf Placebo bei LDL-C < 15 mg/dl an 2 aufeinanderfolgenden Messungen c: Diät gemäß NCEP-ATPIII TLC oder Äquivalent Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; q2W: alle 2 Wochen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p> | | |

Die Studie OUTCOMES ist eine doppelblinde, 2-armige RCT, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) (Myokardinfarkt mit oder ohne ST-Hebung oder instabile Angina mit hohem Infarktisiko) erlitten hatten und die trotz einer Folgebehandlung mit Statinen und / oder anderen lipidsenkenden Therapien die vorgegebenen Lipidwerte nicht erreicht haben (LDL-C: \geq 70 mg/dl, Apo-B: \geq 80 mg/dl, non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (non-HDL-C): \geq 100 mg/dl). Das ACS-Ereignis sollte 4 bis 52 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben [14,15,55-58].

Die lipidsenkende Behandlung wurde in einem Run-in-Zeitraum von bis zu 16 Wochen vor der Randomisierung patientenindividuell intensiviert. Die lipidsenkende Basistherapie sollte vor Randomisierung auf eine Statin-intensive Behandlung eingestellt werden, d. h. 40 mg bis 80 mg Atorvastatin oder 20 mg bis 40 mg Rosuvastatin pro Tag beinhalten. Patientinnen und Patienten, die die Lipidzielwerte in diesem Zeitraum trotz intensivierter Therapie nicht erreichten, traten in die randomisierte Behandlungsphase über. Nach Randomisierung erhielten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zusätzlich zu ihrer bestehenden medikamentösen und diätetischen Therapie entweder Alirocumab oder Placebo. Eine Eskalation der lipidsenkenden Therapie über die Statinbehandlung hinaus war nach der Randomisierung nicht vorgesehen. Im Gegenteil war es die Zielsetzung der Studie, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.

Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE), definiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten von 1 der folgenden 4 Ereignisse: Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris. Sekundäre Endpunkte waren weitere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisationen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und weitere Kombinationsendpunkte). Daneben wurden Veränderungen der Lipidparameter und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen

Der pU legt für die Nutzenbewertung Auswertungen von 2 Teilpopulationen vor. Zum einen sind dies für Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal tolerierten Statintherapie behandelt wurden. Sie entsprechen knapp der Hälfte der Gesamtpopulation der Studie. Das Vorgehen des pU entspricht dem für die Studie COMBO II (siehe auch Ausführungen zur mST-Population der Studie COMBO II in Abschnitt 2.3.1.2).

Zum anderen legt der pU für Fragestellung 2 die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die eine Statintoleranz aufwiesen. Diese umfasste mit 460 Studienteilnehmern lediglich 2,4 % der gesamten Studienpopulation. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber mindestens 2 Statinen in niedriger Dosierung. 282 dieser Patientinnen und Patienten (61,3 %) erhielten während der Behandlungsphase eine statinfreie Hintergrundtherapie. Bei weiteren 178 Patientinnen und Patienten (38,7 %) wurde seitens der Prüferärzte entschieden, dass außer Alirocumab bzw. Placebo keine weitere lipidsenkende Therapie erfolgen sollte. Die Entscheidung, ob eine statinfreie lipidsenkende Therapie verabreicht werden sollte oder nicht, wurde von den Prüferärzten nach Prüfung der individuellen Umstände und Absprache mit den Patientinnen und Patienten und deren behandelnden Allgemeinmedizinerinnen und Kardiologen getroffen.

Tabelle 29 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen (mST-Population und statintolerante Patientinnen und Patienten). Tabelle 30 zeigt, mit welchen lipidsenkenden Therapien außer Alirocumab die Patientinnen und Patienten in der Studie behandelt wurden.

Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

| Studie Charakteristika Kategorie | mST-Population | | Statinintolerante Population | |
|---|---|--|---|--|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Placebo + lipidsenkende Therapie | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Placebo + lipidsenkende Therapie |
| OUTCOMES | N ^a = 4417 | N ^a = 4373 | N ^a = 233 | N ^a = 227 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 58,0 (9,1) | 57,8 (9,3) | 64,3 (9,4) | 63,9 (9,4) |
| Geschlecht [w / m], % | 25,3/ 74,7 | 24,4 / 75,6 | 30,5 / 69,5 | 32,3 / 67,8 |
| Geografische Region | | | | |
| Nordamerika | 827 (18,7) | 791 (18,1) | 121 (51,9) | 122 (53,7) |
| Südamerika | 501 (11,3) | 487 (11,1) | 7 (3,0) | 6 (2,6) |
| Westeuropa | 1128 (25,5) | 1096 (25,1) | 57 (24,5) | 64 (28,2) |
| Osteuropa | 1255 (28,4) | 1258 (28,8) | 14 (6,0) | 14 (6,2) |
| Asien | 290 (6,6) | 314 (7,2) | 9 (3,9) | 7 (3,1) |
| andere | 416 (9,4) | 427 (9,8) | 25 (10,7) | 14 (6,2) |
| LDL-C zu Studienbeginn [mg/dl], MW (SD) | 91,7 (31,4) | 91,1 (30,6) | 147,7 (44,7) | 145,4 (48,5) |
| Zeit zwischen ACS-Ereignis und Ran- domisierung [Wochen], Median [Q1; Q3] | 11,3 [7,6; 18,6] | 11,4 [7,6; 18,3] | 14,1 [8,6; 31,0] | 14,6 [9,6; 30,4] |
| Art des ACS-Ereignisses | | | | |
| instabile Angina Pectoris | 675 (15,3) | 699 (16,0) | 41 (17,7) | 33 (14,6) |
| STEMI | 1580 (35,9) | 1538 (35,2) | 46 (19,8) | 49 (21,7) |
| NSTEMI | 2152 (48,8) | 2129 (48,8) | 145 (62,5) | 144 (63,7) |
| koronare Herzkrankheit vor ACS-Ereignis ^b | 1135 (25,7) | 1149 (26,3) | 125 (53,6) | 124 (54,6) |
| kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Dyslipidämie | 1221 (27,6) | 1191 (27,2) | 107 (45,9) | 107 (47,1) |
| Hypertonie | 2508 (56,8) | 2438 (55,8) | 173 (74,2) | 170 (74,9) |
| familiäre Vorgeschichte koronarer Herzkrankungen | 1429 (32,4) | 1377 (31,5) | 112 (48,1) | 127 (55,9) |
| Diabetes mellitus Typ I | 9 (0,2) | 11 (0,3) | 0 (0,0) | 1 (0,4) |
| Diabetes mellitus Typ II | 929 (21,0) | 1011 (23,1) | 70 (30,0) | 58 (25,6) |
| andere kardiovaskuläre Erkrankungen ^c | 533 (12,1) | 562 (12,9) | 47 (20,2) | 38 (16,7) |
| Therapieabbruch, n (%) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, koronararterielle Bypassoperation, perkutane koronare Interventionen</p> <p>c: Herzversagen, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung (Karotid-Endarterektomie oder Stent, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)</p> <p>ACS: akutes Koronarsyndrom; k. A.: keine Angabe; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; m: männlich; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Population; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt; vs.: versus; w: weiblich</p> | | | | |

Tabelle 30: Lipidsenkende Hintergrundtherapie zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie

| Studie Charakteristika Wirkstoff Dosierung | mST-Population | | Statinintolerante Population | |
|---|---|--|---|--|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Placebo + lipidsenkende Therapie | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Placebo + lipidsenkende Therapie |
| OUTCOMES | N ^a = 4417 | N ^a = 4373 | N ^a = 233 | N ^a = 227 |
| Statinbehandlung | | | | |
| Rosuvastatin | | | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| < 5 mg | 8 (0,2) | 14 (0,3) | | |
| 5 mg | 40 (0,9) | 34 (0,8) | | |
| 10 mg | 113 (2,6) | 101 (2,3) | | |
| 20 mg | 1274 (28,8) | 1318 (30,1) | | |
| > 20 bis < 40 mg | 14 (0,3) | 11 (0,3) | | |
| 40 mg | 382 (8,6) | 385 (8,8) | | |
| Atorvastatin | | | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| < 10 mg | 0 (0,0) | 3 (< 0,1) | | |
| 10 mg | 64 (1,4) | 66 (1,5) | | |
| 20 mg | 297 (6,7) | 252 (5,8) | | |
| 40 mg | 2 (< 0,1) | 2 (< 0,1) | | |
| > 40 bis < 80 mg | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | |
| 80 mg | 2225 (50,4) | 2187 (50,0) | | |
| Kombinationstherapie zur Lipidsenkung | 364 (8,2) ^b | 386 (8,8) ^b | 29 (12,4) | 27 (11,9) |
| andere lipidsenkende Therapien außer Statinen | 364 (8,2) | 385 (8,8) | 146 (62,7) | 136 (59,9) |
| Ezetimib | 137 (3,1) | 165 (3,8) | 79 (33,9) | 67 (29,5) |
| Fibrate | 83 (1,9) | 89 (2,0) | 29 (12,4) | 17 (7,5) |
| Gallensäurebinder | 6 (0,1) | 4 (< 0,1) | 10 (4,3) | 11 (4,8) |
| quellende Abführmittel | 1 (< 0,1) | 2 (< 0,1) | 0 (0,0) | 1 (0,4) |
| keine lipidsenkende Therapie | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 87 (37,3) ^c | 91 (40,1) ^c |
| <p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Statinfreie Kombinationstherapien zur Lipidsenkung wurden vor der Randomisierung nicht verabreicht. c: eigene Berechnung</p> <p>mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p> | | | | |

Tabelle 31 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 31: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (Gesamtpopulation)

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | Placebo + lipidsenkende Therapie |
|---|--|-------------------------------------|
| OUTCOMES | N = 9443 | N = 9451 |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Median [Min; Max] | 30,9 [0,5; 61,0] | 31,8 [0,5; 60,5] |
| Mittelwert (SD) | 29,8 (13,0) | 31,4 (12,0) |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Gesamtüberleben | | |
| Median [Min; Max] | 33,7 [0,1; 60,3] | 33,5 [0,2; 60,2] |
| Mittelwert (SD) | 34,3 (9,4) | 34,1 (9,4) |
| Morbidität ^a | | |
| Median [Min; Max] | 33,5 [0,0; 60,3] | 33,3 [0,0; 60,2] |
| Mittelwert (SD) | 34,0 (9,6) | 33,9 (9,6) |
| Nebenwirkungen ^b | | |
| Median [Min; Max] | k. A | k. A |
| Mittelwert (SD) | k. A | k. A |
| a: kardiovaskuläre Ereignisse | | |
| b: Die Beobachtung von UE erfolgte von der ersten Dosis bis 70 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. | | |
| k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE; unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie vor. Es gibt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Studie OUTCOMES für die Nutzenbewertung nicht relevant

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt

Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bedarf es einer Eskalation der zuvor bestehenden und als unzureichend angesehenen lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der OUTCOMES-Studie jedoch nicht gegeben.

In der OUTCOMES-Studie sollte die lipidsenkende Therapie vor Randomisierung patientenindividuell angepasst werden. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu dieser stabilen Hintergrundtherapie entweder Alirocumab oder Placebo. Weitere lipidsenkende Therapien außer Statinen erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung nur wenige Patientinnen und Patienten: lediglich 8,5 % erhielten überhaupt eine Kombinationstherapie, davon 3,5 % Ezetimib, 2,0 % Fibrate und 0,1 % Gallensäurebinder.

Diese lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte während der gesamten Studie in beiden Therapiearmen unverändert bleiben und durfte nur in Ausnahmefällen und nach Rücksprache mit dem pU angepasst werden. Bei Auftreten von Unverträglichkeiten gegen das verabreichte Statin konnte die Dosis verringert, das Statin gewechselt oder im Extremfall zu einer statinfreien Therapie gewechselt werden. Andere Statine als Atorvastatin und Rosuvastatin waren nicht erlaubt. Die Studienunterlagen zeigen, dass der Anteil von Statinen und anderen Lipidsenkern im Studienverlauf annähernd gleichbleibt. (Statine: um 95 %, andere Lipidsenker: 1,5 % bis 2 %). Abbildung 1 zeigt den Verlauf der LDL-C-Werte nach Randomisierung in beiden Studienarmen.

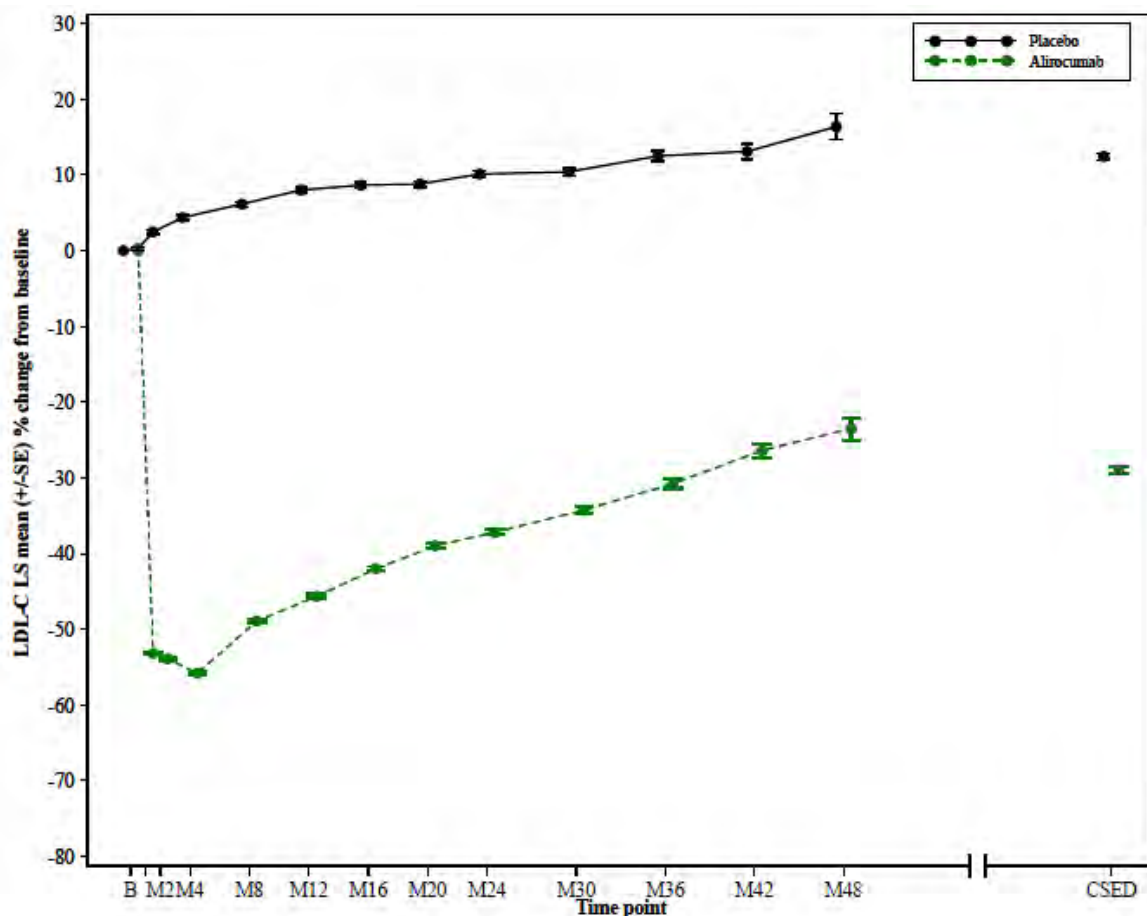


Abbildung 1: Mittlere Veränderung des LDL-C-Werts in mg/dl in Abhängigkeit von der Studienvisite und der Behandlung in der Studie OUTCOMES

Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie wäre es erforderlich gewesen, in der Placebogruppe die lipidsenkende Therapie zu eskalieren, beispielsweise durch eine Dosisanpassung, die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie.

Insgesamt entspricht die Behandlung im Kontrollarm der OUTCOMES-Studie damit nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer maximal tolerierten

medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung. Somit ist die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie OUTCOMES

Primärer und sekundäre patientenrelevante Endpunkte in der Studie OUTCOMES

Der pU stellt in Modul 4 D die Ergebnisse des primär erhobenen Kombinationsendpunkts (definiert als Zeit bis zum KHK-bedingten Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina) und weiterer Kombinationsendpunkte dar (schwere KHK-Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, Tod jeglicher Ursache oder nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Der primäre Endpunkt vereint dabei hinreichend das Konzept kardiovaskulärer Endpunkte, daher wird er als einziger kombinierter Endpunkt, zusammen mit seinen Einzelereignissen, dargestellt. Weitere patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität sind Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, thromboembolische Ereignisse, transitorische ischämische Attacken und zerebrale Blutungen. Allerdings liegen nicht für alle diese Endpunkte verwertbare Daten vor. Des Weiteren werden die Gesamtraten von UE, SUE und Abbrüchen wegen UE dargestellt. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in der Studie keine Daten vor.

B.2 – Ergebnisse der Studie OUTCOMES

B.2.1 – Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c |
|--|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| OUTCOMES | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 4417 | k. A. 131 (3,0) | 4373 | k. A. 162 (3,7) | 0,79 [0,63; 1,00]; 0,046 |
| Morbidität | | | | | |
| kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) ^d | 4417 | k. A. 406 (9,2) | 4373 | k. A. 504 (11,5) | 0,78 [0,68; 0,89]; < 0,001 |
| KHK-bedingter Tod | 4417 | k. A. 76 (1,7) | 4373 | k. A. 95 (2,2) | 0,78 [0,58; 1,06]; 0,109 |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | 4417 | k. A. 300 (6,8) | 4373 | k. A. 351 (8,0) | 0,83 [0,71; 0,97]; 0,017 |
| tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall ^e | 4417 | k. A. 48 (1,1) | 4373 | k. A. 70 (1,6) | 0,67 [0,47; 0,97]; 0,033 |
| Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris | 4417 | k. A. 23 (0,5) | 4373 | k. A. 37 (0,8) | 0,61 [0,36; 1,02]; 0,057 |
| Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | 4417 | k. A. 76 (1,7) | 4373 | k. A. 86 (2,0) | 0,87 [0,64; 1,19]; 0,383 |
| zerebrale Blutung | | keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden | | | |
| TIA | | keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden | | | |
| venöse thrombo- embolische Ereignisse | | keine verwertbaren Daten vorhanden ^f | | | |
| kritische Extremitäten- ischämie | | keine verwertbaren Daten vorhanden ^g | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Endpunkt nicht erhoben | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population) (Fortsetzung)

a: Im Dossier des pU nicht dargestellt; dort liegen stattdessen Inzidenzdichten vor.
b: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region
c: 2-seitiger Log-Rank-Test; stratifiziert nach geografischer Region
d: zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris
e: Zu tödlichen und nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen liegen im Dossier des pU keine separaten Angaben vor.
f: Einzelkomponenten: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie; im Dossier des pU werden nur die Patientinnen und Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch in den kombinierten Endpunkt eingingen.
g: Einzelkomponente des (nicht patientenrelevanten) kombinierten Endpunkts periphere arterielle Verschlusskrankheit; im Dossier des pU werden nur die Patientinnen und Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch den kombinierten Endpunkt eingingen.

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus

Tabelle 33: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b |
|---|---|--|--|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| OUTCOMES | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 4410 | 3374 (76,5) | 4362 | 3365 (77,1) | - |
| SUEs | 4410 | 1051 (23,8) | 4362 | 1144 (26,2) | 0,91 [0,85; 0,98]; 0,010 |
| Abbruch wegen UEs | 4410 | 155 (3,5) | 4362 | 161 (3,7) | 0,95 [0,77; 1,18]; 0,711 |
| allergische Ereignisse ^c | 4410 | 354 (8,0) | 4362 | 316 (7,2) | 1,11 [0,96; 1,28]; 0,212 |
| lokale Reaktionen an der Injektionsstelle ^d | 4410 | 185 (4,2) | 4362 | 109 (2,5) | 1,68 [1,33; 2,12]; < 0,001 |

a: Effekt und KI: asymptotische Schätzung
b: eigene Berechnungen (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [12]])
c: operationalisiert als SMQ Hypersensitivität, unter Ausschluss der PTs Dermatitis an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktion an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Dermatitis an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeitsreaktion an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und Vaskulitis an der Injektionsstelle
d: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Query; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 34: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie MD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--|---|--|-------------------------------------|---|--|--|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | |
| OUTCOMES | | | | | | | |
| Ergänzender Endpunkt | | | | | | | |
| LDL-C (mg/dl) | 4417 | 91,7 (31,4) | -27,5 (0,7) | 4373 | 91,1 (30,6) | 13,3 (0,7) | -40,8 [-42,8; -38,5]; < 0,001 |
| <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b: ANCOVA-Modell: adjustiert für Baseline-LDL-C; fehlende Werte imputiert durch Pattern-Mixture-Modell</p> <p>c: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI des ANCOVA-Modells</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p> | | | | | | | |

B.2.2 – Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt

Tabelle 35: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c |
|--|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| OUTCOMES | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 233 | k. A. 13 (5,6) | 227 | k. A. 12 (5,3) | 1,01 [0,46; 2,20]; 0,933 |
| Morbidität | | | | | |
| kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) ^d | 233 | k. A. 42 (18,0) | 227 | k. A. 59 (26,0) | 0,65 [0,43; 0,96]; 0,036 |
| KHK-bedingter Tod | 233 | k. A. 6 (2,6) | 227 | k. A. 7 (3,1) | 0,787 [0,27; 2,34]; 0,721 |
| nicht tödlicher Myokardinfarkt | 233 | k. A. 34 (14,6) | 227 | k. A. 51 (22,5) | 0,62 [0,40; 0,95]; 0,030 |
| tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall ^e | 233 | k. A. 6 (2,6) | 227 | k. A. 8 (3,5) | 0,69 [0,24; 1,98]; 0,257 |
| Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris | 233 | k. A. 2 (0,9) | 227 | k. A. 0 (0,0) | n. b.; 0,153 |
| Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz | 233 | k. A. 9 (3,9) | 227 | k. A. 7 (3,1) | 1,22 [0,45; 3,27]; 0,522 |
| zerebrale Blutung | | keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden | | | |
| TIA | | keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden | | | |
| venöse thrombo- embolische Ereignisse | | keine verwertbaren Daten vorhanden ^f | | | |
| kritische Extremitäten- ischämie | | keine verwertbaren Daten vorhanden ^g | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Endpunkt nicht erhoben | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten) (Fortsetzung)

a: Im Dossier des pU nicht dargestellt; dort liegen stattdessen Inzidenzdichterraten vor.
 b: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region
 c: 2-seitiger Log-Rank-Test; stratifiziert nach geografischer Region
 d: zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris
 e: Zu tödlichen und nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen liegen im Dossier des pU keine separaten Angaben vor.
 f: Einzelkomponenten: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie; im Dossier des pU werden nur die Patientinnen und Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch in den kombinierten Endpunkt eingingen.
 g: Einzelkomponente des (nicht patientenrelevanten) kombinierten Endpunkts periphere arterielle Verschlusskrankheit; im Dossier des pU werden nur die Patientinnen und Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch den kombinierten Endpunkt eingingen.
 HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus

Tabelle 36: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie |
|---|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 233 | 209 (89,7) | 227 | - ^a | - |
| SUEs | 233 | 90 (38,6) | 227 | 78 (34,4) | 1,12 [0,88; 1,43] ^b ; 0,530 ^c |
| Abbruch wegen UEs | 233 | 15 (6,4) | 227 | 20 (8,8) | 0,73 [0,38; 1,39] ^b ; 0,530 ^c |
| allergische Ereignisse | | k. A. | | k. A. | - |
| lokale Reaktionen an der Injektionsstelle | | k. A. | | k. A. | - |

a: Im Dossier des pU mit 227 (92,5 %) angegeben; welche Angabe korrekt ist, kann aus den Angaben im Dossier nicht nachvollzogen werden.
 b: Effekt und KI: asymptotisch Schätzung
 c: eigene Berechnungen (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [12]])
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 37: Ergebnisse (ergänzender Endpunkt) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (statinintolerante Patientinnen und Patienten)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Alirocumab + lipidsenkende Therapie | | | Placebo + lipidsenkende Therapie | | | Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie |
|--|--|--|--|-------------------------------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW ^b (SD) | |
| OUTCOMES | | | | | | | |
| Ergänzender Endpunkt | | | | | | | |
| LDL-C (mg/dl) | 233 | 147,7 (44,7) | -48,9 (2,2) | 227 | 145,4 (48,5) | -0,2 (2,3) | -48,7 [-55,1; -42,3]; < 0,001 |
| a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden b: ANCOVA-Modell: adjustiert für Baseline-LDL-C; fehlende Werte imputiert durch Pattern-Mixture-Modell ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus | | | | | | | |

B.2.3 – Häufige UE, SUE und Abbrüche wegen UE

Im Dossier des pU finden sich keine Angaben zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE für Patientinnen und Patienten, für die eine Statintherapie nicht infrage kam.

Tabelle 38: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|--|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 4410 | Placebo + lipidsenkende Therapie N = 4362 |
| OUTCOMES | | |
| Gesamtrate UEs | 3374 (76,5) | 3365 (77,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 1326 (30,1) | 1298 (29,8) |
| Nasopharyngitis | 258 (5,9) | 244 (5,6) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen | 215 (4,9) | 228 (5,2) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 527 (12,0) | 620 (14,2) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 374 (8,5) | 392 (9,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 712 (16,1) | 757 (17,4) |
| Herzerkrankungen | 576 (13,1) | 668 (15,3) |
| Angina pectoris | 216 (4,9) | 230 (5,3) |
| Gefaesserkrankungen | 530 (12,0) | 599 (13,7) |
| Hypertonie | 242 (5,5) | 272 (6,2) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 657 (14,9) | 700 (16,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 870 (19,7) | 887 (20,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 376 (8,5) | 310 (7,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 1219 (27,6) | 1132 (26,0) |
| Myalgie | 281 (6,4) | 260 (6,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 314 (7,1) | 350 (8,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 1007 (22,8) | 985 (22,6) |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 372 (8,4) | 352 (8,1) |
| Untersuchungen | 617 (14,0) | 638 (14,6) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht | 218 (4,9) | 239 (5,5) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 776 (17,6) | 762 (17,5) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 39: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 4410 | Placebo + lipidsenkende Therapie N = 4362 |
| OUTCOMES | | |
| Gesamtrate SUEs | 1051 (23,8) | 1144 (26,2) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 198 (4,5) | 228 (5,2) |
| Pneumonie | 42 (1,0) | 53 (1,2) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen | 120 (2,7) | 137 (3,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 53 (1,2) | 70 (1,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 100 (2,3) | 113 (2,6) |
| Herzerkrankungen | 179 (4,1) | 233 (5,3) |
| Angina pectoris | 58 (1,3) | 63 (1,4) |
| Vorhofflimmern | 27 (0,6) | 45 (1,0) |
| Gefäßerkrankungen | 87 (2,0) | 103 (2,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 89 (2,0) | 100 (2,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 127 (2,9) | 133 (3,0) |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 41 (0,9) | 61 (1,4) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 101 (2,3) | 97 (2,2) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 75 (1,7) | 92 (2,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 192 (4,4) | 203 (4,7) |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs | 136 (3,1) | 132 (3,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 120 (2,7) | 126 (2,9) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 40: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alirocumab + lipidsenkende Therapie vs. Placebo + lipidsenkende Therapie (mST-Population)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Alirocumab + lipidsenkende Therapie N = 4410 | Placebo + lipidsenkende Therapie N = 4362 |
| SOC ^a PT ^a | | |
| OUTCOMES | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 155 (3,5) | 161 (3,7) |
| keine Abbrüche wegen UE bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm | | |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|---------|
| Joost, Hans-Georg | nein | ja / nein | ja / nein | nein / nein | ja | ja | ja |

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?