



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alirocumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 2. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 17.06.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Alirocumab in der Fassung des Beschlusses vom 04.05.2016 (BAnz AT 16.06.2016 B3) wie folgt geändert:

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

1. Die Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet“ werden wie folgt gefasst:

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

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

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

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

Established atherosclerotic cardiovascular disease

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

- *in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipid-lowering therapies or,*
- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated*

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

2. Unter Nummer 1 werden die Buchstaben a) und b) wie folgt gefasst:

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

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

¹ Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine deutsche Übersetzung vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

3. Unter Nummer 1 werden die Angaben unter „Studienergebnisse“ wie folgt ersetzt:

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

Studie ODYSSEY OUTCOMES²

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^l
Mortalität					
Gesamt mortalität	4417	k. A. 131 (3,0)	4373	k. A. 162 (3,7)	0,79 [0,63; 1,00] 0,046 AD = 0,7 %
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 AD = 2,3 %
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 MI	4417	k. A. 300 (6,8)	4373	k. A. 351 (8,0)	0,83 [0,71; 0,97] 0,017 AD = 1,2 %
Tödlicher/ 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 AD = 0,5 %
Hospitalisierung wegen instabiler Angina	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

2 mST-Population: Teilpopulation, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^d
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	
zerebrale Blutung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
TIA	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
venöse thromboembolische Ereignisse	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^f				
kritische Extremitäten- ischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				

(Fortsetzung)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^h p-Wert ⁱ
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	4410	3374 (76,5)	4362	3365 (77,1)	-
SUE	4410	1051 (23,8)	4362	1144 (26,2)	0,91 [0,85; 0,98] 0,010 AD = 2,4 %
Abbruch wegen UE	4410	155 (3,5)	4362	161 (3,7)	0,95 [0,77; 1,18] 0,711
Allergische Reaktionen ^j	4410	354 (8,0)	4362	316 (7,2)	1,11 [0,96; 1,28] 0,212
lokale Reaktionen an der Einstichstelle ^k	4410	185 (4,2)	4362	109 (2,5)	1,68 [1,33; 2,12] < 0,001 AD = 1,7 %

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] ^h p-Wert ⁱ
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a: Im Dossier des pU nicht dargestellt; dort liegen stattdessen Inzidenzdichterten 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 Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch in den kombinierten Endpunkt „venöse thromboembolische Ereignisse“ eingingen. Auch in der schriftlichen Stellungnahme lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor. g: Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts periphere arterielle Verschlusskrankheit; im Dossier des pU werden nur die Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch in den kombinierten Endpunkt eingingen. Auch in der schriftlichen Stellungnahme lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor. h: Effekt und KI: asymptotische Schätzung. i: Berechnungen des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994). j: 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. k: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen. l: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus</p>					

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
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; -39,5] < 0,001
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. b: MMRM-Auswertung der mST-Population zu Woche 104</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>							

Studie COMBO II (zum Zeitpunkt 104 Wochen)³

Alirocumab vs. Ezetimib (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Ezetimib + lipidsenkende Therapie		
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität	262	5 (1,9)	140	3 (2,1)	0,89 [0,22; 3,67] 0,873
Morbidität					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE ⁴	262	14 (5,3)	140	4 (2,9)	1,82 [0,60; 5,52] 0,293
Nicht-tödlicher MI	262	9 (3,4)	140	3 (2,1)	1,60 [0,44; 5,83] 0,474
Tödlicher/ nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall ^d	262	1 (0,4)	140	0 (0)	n.b.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina	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					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
Nebenwirkungen					
UE	262	220 (84,0)	140	118 (84,3)	-
SUE	262	72 (27,5)	140	37 (26,4)	1,04 [0,74; 1,46] 0,851 ^b
Abbruch wegen UE	262	27 (10,3)	140	13 (9,3)	1,11 [0,59; 2,08] 0,797 ^b
Allergische Reaktionen	262	22 (8,4)	140	10 (7,1)	1,18 [0,57; 2,41] 0,737 ^b

³ mST-Population: Teilpopulation, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde.

⁴ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Ezetimib + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
lokale Reaktionen an der Einstichstelle ^c	262	9 (3,4)	140	2 (1,4)	2,40 [0,53; 10,98] 0,269 ^b

a: Berechnung des IQWiG, Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko (RR).
 b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
 c: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen erhoben.
 d: keine separate Auswertung zu tödlichen und nicht tödlichen ischämischer Schlaganfällen.

Abkürzungen:

KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; mST: maximale Statintherapie; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter 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

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Kontrollgruppe Ezetimib + lipidsenkende Therapie			Intervention vs. Kontrolle SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	

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 Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.
 b: MMRM-Auswertung der mST-Population zu Woche 104

Abkürzungen:

KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

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

Studie ODYSSEY OUTCOMES⁵

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c Absolute Differenz (AD) ^k
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 AD = 8,0 %
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 MI	233	k. A. 34 (14,6)	227	k. A. 51 (22,5)	0,62 [0,40; 0,95] 0,030 AD = 7,9 %
Tödlicher/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	233	k. A. 2 (0,9)	227	k. A. 0 (0,0)	n. b.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	233	k. A. 9 (3,9)	227	k. A. 7 (3,1)	1,22 [0,45; 3,27] 0,522

5 Teilpopulation der Patienten mit Statin-Intoleranz (bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung).

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patienten mit Ereignis n (%)	
zerebrale Blutung	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
TIA	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
venöse thrombo- embolische Ereignisse	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^f				
kritische Extremitäten- ischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				

(Fortsetzung)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE	233	209 (89,7)	227	- ^j	-
SUE	233	90 (38,6)	227	78 (34,4)	1,12 [0,88; 1,43] ^h 0,530 ⁱ
Abbruch wegen UE	233	15 (6,4)	227	20 (8,8)	0,73 [0,38; 1,39] ^h 0,530 ⁱ
Allergische Reaktionen		k. A.		k. A.	-
lokale Reaktionen an der Einstichstelle		k. A.		k. A.	-
<p>a: Im Dossier des pU nicht dargestellt; dort liegen stattdessen Inzidenzdichterten 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.</p>					

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>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 Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch in den kombinierten Endpunkt „venöse thromboembolische Ereignisse“ eingingen. Auch in der schriftlichen Stellungnahme lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor. g: Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts periphere arterielle Verschlusskrankheit; im Dossier des pU werden nur die Patienten dargestellt, deren Ereignisse auch den kombinierten Endpunkt eingingen. Auch in der schriftlichen Stellungnahme lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor. h: Effekt und KI: asymptotische Schätzung. i: Berechnungen des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994). j: Im Dossier des pU mit 227 (92,5 %) angegeben; welche Angabe korrekt ist, kann aus den Angaben im Dossier nicht nachvollzogen werden. k: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G_{DA}.</p> <p>Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIA: transitorische ischämische Attacke; vs.: versus</p>					

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
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
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. b: MMRM-Auswertung der mST-Population zu Woche 104</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; mST: maximale Statintherapie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus“</p>							

4. Unter Nummer 2 werden die Buchstaben a) und b) wie folgt gefasst:

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

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

und

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

ca. 270.000 Patienten

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

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

und

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

ca. 1.750 Patienten“

5. Nummer 3 wird wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf

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

6. Nummer 4 wird wie folgt geändert:

a) In der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ werden die Kosten zu den Patientenpopulationen a) und b) wie folgt ersetzt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
„a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.	
Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien ⁶	7.647,69 € - 10.194,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende medikamentöse Therapie ⁷	77,27 € - 2.623,58 €
b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.	
Alirocumab Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien ⁸	7.570,42 € - 10.252,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende medikamentöse Therapie ⁹	93,91€ - 2.736,41 €“

b) Unter der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ wird folgender Satz angefügt:

„Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019 (Patientenpopulationen a und b), abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte“

6 Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab + 40 mg Simvastatin bis Alirocumab + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

7 Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 40 mg Simvastatin bis 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

8 Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (Monotherapie) bis Alirocumab + 600 mg Bezafibrat + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

9 Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 400 mg Bezafibrat bis 4,375 g Colesevelam.

- c) Die bisherige Fußnote 3 wird die Fußnote 6.
- d) Die bisherige Fußnote 5 wird die Fußnote 9.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.