



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Alirocumab

Vom 2. Mai 2019

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	30
4.	Verfahrensablauf .....	30
5.	Beschluss .....	32
6.	Anhang.....	46
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	46
<b>A.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>55</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	55
2.	Bewertungsentscheidung .....	55
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
2.2	Nutzenbewertung .....	55
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	55
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
2.2.4	Therapiekosten.....	55
<b>B.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>56</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	57
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	61
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	62
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	62
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	64
5.1	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	64
5.2	Stellungnahme Amgen GmbH.....	66

5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	84
5.4	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	96
5.5	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH .....	135
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreis-laufforschung e.V. ....	146
<b>C.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>198</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	198
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	221

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Alirocumab ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO am 31. Oktober 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem der Wirkstoff Alirocumab erstmalig zum 15. November 2015 in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt.

Mit Beschluss vom 4. Mai 2016 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Alirocumab ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei allen Patientengruppen nicht belegt ist.

In seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der

medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY OUTCOMES (randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 4. Oktober 2018 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Alirocumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) gemäß Fachinformation**

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.

#### **neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019<sup>2</sup>:**

*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*

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine deutsche Übersetzung vor.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Da nicht für das gesamte Anwendungsgebiet aus dem Beschluss vom 4. Mai 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, ist nur ein Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes aus dem Beschluss vom 4. Mai 2016 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Im Folgenden werden deshalb nur die Patientenpopulationen a) „Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ und „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“ betrachtet. Für beide Patientengruppen liegen im Vergleich zum Beschluss vom 4. Mai 2016 neue wissenschaftliche Erkenntnisse vor.

Im Nachgang zum Antrag auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom 14. August 2018 wurde das Anwendungsgebiet des Arzneimittels Praluent® mit Zulassungsentscheidung vom 11. März 2019 im laufenden Nutzenbewertungsverfahren ergänzt.

Diese größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 basiert auf der Studie ODYSSEY OUTCOMES, die auch Grundlage der vorliegenden Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist. Die vom neuen Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation überschneidet sich in Teilen mit dem bereits zugelassenen Anwendungsgebiet, nämlich für die Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen bzw. bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit.

Der Unterschied zwischen den Indikationen besteht primär darin, dass die Formulierung im ursprünglichen Anwendungsgebiet ausschließlich auf Patienten mit primärer Hypercholesterinämie bzw. gemischter Dyslipidämie abzielt, deren LDL-C-Zielwerte unabhängig vom Vorhandensein atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen mit maximal tolerierten Statindosen nicht erreicht werden bzw. bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit und das neu ergänzte Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Bei diesen Patienten können laut Anwendungsgebiet die LDL-C-Werte weiter gesenkt werden, unabhängig davon, ob ein bestimmter LDL- Zielwert bereits erreicht ist oder ob eine primäre Hypercholesterinämie vorliegt.

Somit umfasst das neue Anwendungsgebiet gemäß Zulassung zusätzlich Patienten, die ggf. keine primäre Hypercholesterinämie, aber einen Bedarf für eine weitere LDL-C-Reduktion haben.

Das neue Anwendungsgebiet ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens und ist daher außer Betracht zu lassen. Aufgreifkriterium für die Durchführung der erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab ist ausschließlich der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und beschränkt sich demzufolge auf das Anwendungsgebiet, für das ein Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V am 4. Mai 2016 gefasst wurde.

Alirocumab ist unabhängig davon aufgrund des geltenden Verordnungsausschlusses in der AM-RL Anlage III Nr. 35b in dem neuen Anwendungsgebiet derzeit nicht erstattungsfähig, solange es mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:

### **zweckmäßige Vergleichstherapie**

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

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

### **zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen. Alirocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV

erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.

zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor:

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation (Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III):

- Für verschreibungspflichtige Lipidsenker liegt eine Verordnungseinschränkung vor (Nr. 35). Diese sind nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) verordnungsfähig.
- Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35a) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35b) liegt jeweils eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht verordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.

Evolocumab bzw. Alirocumab sind nur verordnungsfähig bei Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.
- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (AM-RL Anlage XII):

- Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016 und vom 6. September 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Zusatznutzen für alle Patientengruppen nicht belegt)
- Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016, Ausführungen zu den Patientenpopulationen a und b werden durch den vorliegenden Beschluss ersetzt, Zusatznutzen für die Patientenpopulation c „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ nicht belegt.)

Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV)

- Der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Die Verordnung von Ezetimib war laut diesem Therapiehinweis als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei

denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung:

- Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apherese nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apherese u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.

Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-IT<sup>3</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert.

Als Fibrate kommen Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat infrage, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Auf Basis der Zulassung können jedoch Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.

Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.

---

<sup>3</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren dar. Diese können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Optionen für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden.

Die Patientengruppe, die mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens. Vorliegend sind entsprechend weder die LDL-Apherese noch Evolocumab Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab wie folgt bewertet:

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:

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:

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:

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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

#### Zu Patientengruppe a)

In Patientenpopulation a) sind erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit und ohne einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung enthalten.

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation a) die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. In diesen Studien wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen und somit kann auf Basis dieser Studien auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung erfolgen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppe a) vorgenommen, sodass eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patienten mit und ohne bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie erfolgen konnte.

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:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation a) die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit 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:

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer die Daten der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor, in welcher ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen wurden.

#### **Studie ODYSSEY OUTCOMES**

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten  $\geq$  40 Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-)

Therapie<sup>4</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C  $\leq$  70 mg/dl oder Apo-B  $\leq$  80 mg/dl oder non-HDL-C  $\leq$  100 mg/dl<sup>5</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>6</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan alle zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.

Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>7</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.

Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (mST-Population, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.

Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in Frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.

In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv

---

<sup>4</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

<sup>5</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>6</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq$  50 mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, alle zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $<$  25 mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $<$  15 mg/dl an **zwei** aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

<sup>7</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.

Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>8</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>9</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte  $\leq 70$  mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES verstarben 3,0 % der Patienten im Alirocumab-Arm und 3,7 % der Patienten im Kontrollarm. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (HR = 0,79, 95%-KI [0,63; 1,00], p = 0,046).

## **Morbidität**

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „KHK-bedingter Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ und „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Für den kombinierten Endpunkt ergeben sich für die relevante Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile unter

---

<sup>8</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>9</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Alirocumab (9,2 % vs. 11,2 %, HR = 0,78, 95%-KI [0,68; 0,89],  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich der Einzelkomponenten zeigen sich unter Alirocumab ebenso statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (6,8 % vs. 8,0 %, HR = 0,83, 95%-KI [0,71; 0,97],  $p = 0,017$ ) und „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ (1,1 % vs. 1,6 %, HR = 0,67, 95%-KI [0,47; 0,97],  $p = 0,033$ ). Für die Endpunkte „KHK-bedingter Tod“ und „Hospitalisierung wegen instabiler Angina“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

*Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie*

Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Endpunkte „zerebrale Blutung“ und „TIA“ wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Im Dossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme<sup>10</sup> lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor.

Der Endpunkt „venöse thromboembolische Ereignisse“ besteht aus den Einzelkomponenten „tiefe Venenthrombosen“ und „Lungenembolie“. Bei 0,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 0,7 % im Kontrollarm traten venöse thromboembolische Ereignisse<sup>11</sup> auf, jedoch liegen für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes keine verwertbaren Daten im Dossier vor. Auch in der schriftlichen Stellungnahme<sup>34</sup> wurden ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population für diese Endpunkte vorgelegt.

Der kombinierte Endpunkt „periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)“ setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten „periphere Revaskularisierung der unteren Extremitäten“ und „kritische Extremitätenischämie“. Im Dossier lagen für die Einzelkomponenten keine verwertbaren Daten vor. Ferner wurden in der schriftlichen Stellungnahme<sup>34</sup> ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population eingereicht.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Lebensqualität wurde in der Studie ODYSSEY OUTCOMES nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES trat bei 23,8 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 26,2 % der Patienten im Kontrollarm ein SUE auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (HR = 0,91, 95%-KI [0,85; 0,98],  $p = 0,010$ ).

*Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

In der Studie brachen 3,5 % der Patienten im Alirocumab- und 3,7 % der Patienten im Kontrollarm die Studie aufgrund eines UE ab. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

*Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES zeigten sich numerisch mehr „allergische Reaktionen“ im Alirocumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (8,0 % vs. 7,1 %). Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses „lokale Reaktionen an der Einstichstelle“ ergeben sich statistisch signifikant mehr lokale Reaktionen unter Alirocumab im Vergleich zu Placebo (4,2 % vs. 2,5 %, HR = 1,68, 95%-KI [1,33; 2,12],  $p < 0,001$ ).

## **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte bei der relevanten Teilpopulation im Mittel bei 91-92 mg/dl. Zu Studienende wurden die LDL-C-Werte der Patienten im Alirocumab-Arm im Mittel

<sup>10</sup> Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>11</sup> Siehe Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D, Seite 134).

um 27,5 % gesenkt. Im Kontrollarm hingegen nahm der LDL-C-Wert im Mittel um 13,3 % zu. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -40,8; 95%-KI [-42,8; -39,5];  $p < 0,001$ ).

Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

### Fazit Studie ODYSSEY OUTCOMES (Patientenpopulation a2)

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer intensivierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie (bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis und ggf. weiteren Lipidsenkern) bei Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten.

Die Patienten bedurften zu Studienbeginn in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien zu senken. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen.

Dessen unbenommen zeigen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE<sup>52</sup>. Darüber hinaus zeigen sich unter Alirocumab statistisch signifikante Vorteile für die Einzelkomponenten „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ und „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“.

Für weitere Morbiditätsendpunkte ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen konnten unter Alirocumab statistisch signifikant weniger SUEs, aber mehr lokale Reaktionen an der Einstichstelle im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden. Hinsichtlich der Therapieabbrüche ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

### Studie COMBO II

Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (KHK oder pAVK, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weiteren Risikofaktoren) eingeschlossen, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert

werden konnte (LDL-C-Werte  $\geq 70$  mg/dl). Patienten, für die eine Statintherapie nicht infrage kam, wurden in der Studie COMBO II nicht untersucht. In der Studie bekamen die Patienten sowohl vor als auch während der Studie eine Basisstatindosis, welche in der Studie selbst nicht angepasst werden durfte und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>12</sup>) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Studie COMBO II wurde zwischen 2012 bis 2015 durchgeführt und die Studiendauer betrug 104 Wochen. Zum Zeitpunkt der Erstbewertung lagen bereits die Daten nach 52 Wochen Behandlung vor.

Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (mST-Population) aus der Studie COMBO II vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 20 bis 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn unter der Statinbehandlung Muskelsymptome und/oder erhöhte Kreatinphosphokinase(CPK)-Werte, eine aktive Lebererkrankung oder erhöhte Leberwerte auftraten, oder auch, wenn Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und/oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen eingenommen wurden. Eine tägliche Dosis von 20 mg Rosuvastatin entspricht zwar nicht der maximal möglichen Dosis laut Fachinformation, jedoch sollte diese aber nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während Studiendauer nicht vorgesehen. Da jedoch ein Großteil der Patienten (80 %) eine Therapie mit den beschriebenen Maximaldosen der Statine oder weitere lipidsenkende Therapien, wie Fibrate (3,1 % im Alirocumab- und 3,6 % im Ezetimib-Arm), Gallensäurebinder, (2,3 % im Alirocumab- und 0,7 % im Ezetimib-Arm), Cholesterinresorptionshemmer (10,3 % im Alirocumab- und 15,0 % im Ezetimib-Arm), Nikotinsäure (8,4 % im Alirocumab- und 6,4 % im Ezetimib-Arm) und Omega-3-Fettsäuren (ca. 10 %) eingesetzt wurden, wird angenommen, dass die Teilpopulation eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten hat und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht. In beiden Armen wurde zusätzlich zu dieser lipidsenkenden Basistherapie eine weitere Eskalation vorgenommen (im Interventionsarm Alirocumab bzw. im Kontrollarm Ezetimib), sodass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm als adäquat erachtet wird. Diese mST-Teilpopulation umfasst 262 Patienten im Alirocumab- und 140 Patienten im Ezetimib-Arm (56 % der gesamten Studienpopulation). Die Patienten waren im Mittel ca. 61-62 Jahre alt und der mittlere LDL-C-Wert zu Studienbeginn lag bei diesen Patienten bei 106 mg/dl.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen der Studie COMBO II für die beschriebene Teilpopulation:

#### **Mortalität**

##### *Gesamtmortalität*

In der Studie COMBO II verstarben in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Studie COMBO II war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Todesfälle wurden nur

---

<sup>12</sup> Falls der LDL-C-Zielwert von  $\leq 70$  mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

## **Morbidität**

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den Einzelkomponenten „Tod infolge koronarer Herzkrankheit“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Im Dossier lagen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor, die Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Einzelkomponenten des Endpunktes MACE traten nur wenige Ereignisse auf und es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz*

In beiden Studienarmen mussten insgesamt nur drei Patienten wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Lebensqualität wurde in der Studie COMBO II nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie COMBO II traten bei 27,5 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 26,4 % der Patienten im Ezetimib-Arm ein SUE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

### *Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

Während der 104-wöchigen Behandlungsdauer brachen 10,3 % der Patienten im Alirocumab- und 9,3 % der Patienten im Ezetimib-Arm die Studie aufgrund eines UE ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

Die Gabe von Alirocumab führte nach 104 Wochen bei 8,4% der Patienten zu allergischen Reaktionen (7,1 % im Ezetimib-Arm) und bei 3,4% der Patienten zu lokalen Reaktionen an der Einstichstelle (1,4 % im Ezetimib-Arm). Es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn lagen die LDL-C-Werte bei der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II im Mittel bei 106 mg/dl. Nach einer Behandlungsdauer von 104 Wochen konnten durch die Gabe von Alirocumab die LDL-C-Werte der Patienten im Mittel um 44,4 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu konnten im Ezetimib-Arm die LDL-C-Werte im Mittel um 15,8 % reduziert werden. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (SMD -28,6; 95%-KI [-36,3; -20,9];  $p < 0,001$ ).

Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

## **Fazit Studie COMBO II (Patientenpopulation a2)**

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Ezetimib jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie (bestehend aus der maximal zulässigen Statindosis und ggf. weitere Lipidsenker) bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung.

In der Studie COMBO II zeigen sich nach 104 Wochen Behandlungszeit bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen keine Daten vor, da diese in der Studie nicht erhoben wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II kann demnach kein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten (mit bekannter atherosklerotischen kardiovaskulären 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, festgestellt werden.

#### Gesamtbewertung Patientenpopulation a2)

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab wird für die Patientenpopulation a2) die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie COMBO II herangezogen, die die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib über 104 Wochen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung untersucht. Es liegen die Daten einer Teilpopulation dieser Studie vor, die mit der maximal zulässigen Statindosis vorbehandelt und nachfolgend in der Studie zusätzlich zu der maximalen Statindosis entweder Alirocumab oder Ezetimib erhielt.

Bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Die Studie ODYSSEY OUTCOMES schloss Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ein. In dieser Studie wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint bei der eingeschlossenen Patientenpopulation nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung fest, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen 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, nicht belegt ist.

#### Zu Patientengruppe b)

In Patientenpopulation b) sind erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie mit und ohne einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung enthalten.

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen und somit kann auf Basis dieser Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung erfolgen.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA eine Aufteilung der Patientengruppe b) vorgenommen, sodass eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patienten mit und ohne bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie erfolgen konnte.

**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:**

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben wurden in dieser Studie Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht. Aufgrund dessen kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit 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:**

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation b) die Daten der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, in welcher ausschließlich Patienten mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen wurden.

### **Studie ODYSSEY OUTCOMES**

Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) eingeschlossen.

Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung aufwiesen. Diese Patienten wurden in der *a priori* definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der

„dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>13</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.

Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).

Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte  $\leq 70$  mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES verstarben 5,6 % der Patienten im Alirocumab-Arm und 5,3 % der Patienten im Kontrollarm. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)*

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht aus den „Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer

---

<sup>13</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

Schlaganfall“ und „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Für den kombinierten Endpunkt ergeben sich für die relevante Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile unter Alirocumab (18,0 % vs. 26,0 %, HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96], p = 0,036). Hinsichtlich der Einzelkomponenten zeigen sich unter Alirocumab ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für den Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (14,6 % vs. 22,5 %, HR = 0,62, 95%-KI [0,40; 0,95], p = 0,030). Für die weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

*Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie*

Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte lagen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Patientenpopulation vor (analog Patientenpopulation a2).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Lebensqualität wurde in der Studie ODYSSEY OUTCOMES nicht erhoben.

### **Nebenwirkungen**

*schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES trat bei 38,6 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 34,4 % der Patienten im Kontrollarm ein SUE auf. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

*Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)*

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES brachen 6,4 % der Patienten im Alirocumab- und 8,8 % der Patienten im Kontrollarm die Studie aufgrund eines UE ab. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

*Allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

Es liegen keine Daten im Dossier für die relevante Teilpopulation vor.

### **Ergänzender Endpunkt – Änderung des LDL-C-Wertes**

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES mittlere LDL-C-Werte von ca. 148 mg/dl im Alirocumab- und ca. 145 mg/dl im Kontrollarm auf. Zum Studienende konnten die LDL-C-Werte der Patienten im Alirocumab-Arm um ca. 49 % gesenkt werden. Im Kontrollarm wiesen die Patienten keine Veränderung des LDL-C-Wertes auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -48,7; 95%-KI [-55,1; -42,3]; p < 0,001).

Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht *per se* patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.

### **Fazit Studie ODYSSEY OUTCOMES (Patientenpopulation b2)**

Die Studie untersuchte die Gabe von Alirocumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer intensivierten lipidsenkenden Hintergrundtherapie bei Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten. Vorliegend werden die Patienten mit Statin-Intoleranz betrachtet (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES), welche eine Hintergrundtherapie bestehend aus anderen lipidsenkenden Therapien (außer Statine) erhielten.

Auch die Patienten mit Statin-Intoleranz bedurften zu Studienbeginn in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien zu senken. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der lipidsenkenden

Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen.

Dessen unbenommen zeigen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab hinsichtlich des kombinierten Endpunktes MACE<sup>52</sup> und dessen Einzelkomponente „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.

Für weitere Morbiditätsendpunkte sowie den Endpunkt Mortalität zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Auch bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Alirocumab aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach Kapitel 5 §14 VerfO des G-BA. Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie entweder 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 bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulationen a) und b), diese wurden nochmals wie folgt unterschieden:

- 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;
- 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;
- 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;

- 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.

#### zu Patientenpopulation a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### zu Patientenpopulation a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis.

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.

Die Daten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II sind für die erneute Nutzenbewertung von Alirocumab relevant. Nach einer Behandlungszeit von 104 Wochen zeigten sich dabei bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Patientengruppe a2) nicht belegt ist.

#### zu Patientenpopulation b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). Da in dieser Studie jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### zu Patientenpopulation b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.

Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). In dieser Studie wurde jedoch ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Zielpopulation für Alirocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit einer maximalen verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder die eine Statin-Unverträglichkeit oder -kontraindikation aufweisen.

Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA, nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV verordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung und bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich im Dossier auf den vorherigen Beschluss von Alirocumab vom 4. Mai 2016 und die zugrundeliegenden Angaben zu dem dazugehörigen Dossier. Entsprechend der damaligen Ausführungen ist die Herleitung der Patientenzahlen für die beiden Therapiesituationen nachvollziehbar und die Größenordnung der Angaben erscheint plausibel.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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](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.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Auf die Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

#### Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab

Gemäß Fachinformation<sup>14</sup> ist die empfohlene Dosierung entweder 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen oder bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist,

---

<sup>14</sup> Fachinformation Praluent® (Stand: Juni 2018).

die Gabe von 150 mg (aller zwei Wochen) oder 300 mg Alirocumab (aller vier Wochen), jeweils als subkutane Gabe.

Alirocumab kann dabei entweder 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 (Patientengruppe a), oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind (Patientengruppe b), angewendet werden:

### Medikamentöse lipidsenkende Therapie

Aus der Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) stehen zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder der gemischten Dyslipidämie folgende Wirkstoffe zur Wahl: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin. Die Statine sind in der Festbetragsgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zusammengefasst. Die Berechnung erfolgte beispielhaft anhand von Simvastatin. Der Dosierungsbereich ist 5 mg bis 80 mg pro Tag. Da aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine maximal tolerierbare Statin-Dosis vorauszusetzen ist, wird für die Kostenkalkulation näherungsweise die Spanne des Dosierungsbereiches auf 40 mg bis 80 mg eingegrenzt. Gemäß Fachinformation<sup>15</sup> wird die Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen.

Als andere lipidsenkende Therapien stehen für die beiden Patientengruppen a und b Colesevelam und Colestyramin (Anionenaustauscher), Ezetimib (Cholesterinresorptionshemmer) sowie Bezafibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat (Fibrate) zur Wahl.

- Anionenaustauscher: Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6 - 7 Tabletten), in der Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, ist die empfohlene Tagessdosis 2,5 - 3,75 g (4 - 6 Tabletten).
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg pro Tag.
- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Deshalb werden die Fibrate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil nicht für die Kostendarstellung für die Kombinationstherapie mit Alirocumab herangezogen, sofern ein Statin angezeigt ist.  
Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Bezafibrat angegeben.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die jeweilige Patientengruppe entweder Statine als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit anderen lipidsenkenden Therapien oder bei Unangemessenheit oder Unverträglichkeit von Statinen diese anderen lipidsenkenden Therapien jeweils als Monotherapie infrage.

### Behandlungsdauer:

---

<sup>15</sup> Fachinformation Simvastatin Heumann (Stand: Februar 2018).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patientenpopulation a) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u>				
Alirocumab	Zyklisch, 1 x alle 2 Wochen	26	1	26
	oder			
	Zyklisch, 1 x alle 4 Wochen	13	1	13
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b) <u>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:</u>				
Alirocumab	Zyklisch, 1 x alle 2 Wochen	26	1	26
	oder			
	Zyklisch, 1 x alle 4 Wochen	13	1	13
Bezafibrat	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenpopulation a) • maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.				
Simvastatin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b) <ul style="list-style-type: none"> <li>andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul>				
Bezafibrat	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Colesevelam	Kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Colestyramin	Kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Ezetimib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
<b>Patientenpopulation a)</b>					
<b><u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u></b>					
Alirocumab	75 mg - 150 mg	75 mg - 150 mg	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	26 26	26 x 75 mg - 26 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	13	26 x 150 mg
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg

<sup>16</sup> Als Kombinationstherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 6 Tabletten pro Tag (3,75 g).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b) <u>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:</u>					
Alirocumab	75 mg - 150 mg	75 mg 150 mg /	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	26 26	26 x 75 mg - 26 x 150 mg
	oder				
	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	13	26 x 150 mg
Bezafibrat	400 mg / 200 mg	400 mg - 600 mg	1 x 400 mg - 3 x 200 mg	365	365 x 400 mg - 1095 x 200 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) <ul style="list-style-type: none"> <li>maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul>					
Simvastatin	40 mg - 80 mg	40 mg - 80 mg	1 x 40 mg - 1 x 80 mg	365	365 x 40 mg - 365 x 80 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg - 2190 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Patientenpopulation b) <ul style="list-style-type: none"> <li>andere (<i>als Statine</i>) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul>					
Bezafibrat	400 mg - 200 mg	400 mg - 600 mg	1 x 400 mg - 3 x 200 mg	365	365 x 400 mg - 1095 x 200 mg
Colesevelam <sup>16</sup>	2,5 g - 3,75 g	2,5 g - 3,75 g	4 x 625 mg - 6 x 625 mg	365	1460 x 625 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
					2190 x 625 mg
Colesevelam <sup>17</sup>	2,5 g - 4,375 g	2,5 g - 4,375 g	4 x 625 mg 7 x 625 mg	365	1460 x 625 mg 2555 x 625 mg
Colestyramin	4 g - 8 g	4 g - 24 g	1 x 4 g - 6 x 4 g	365	365 x 4 g - 2190 x 4 g
Ezetimib	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Alirocumab 75 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €
Alirocumab 150 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €
Bezafibrat <sup>18</sup> 200 mg	100 FTA	19,03 €	1,77 €	0,64 €	16,62 €
Bezafibrat <sup>37</sup> 400 mg	100 RET	28,92 €	1,77 €	1,42 €	25,73 €
Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €
Colestyramin <sup>37</sup> 4g	400 GSE	53,05 €	1,77 €	3,33 €	47,95 €
Ezetimib 10 mg	100 TAB	45,77 €	1,77 €	1,65 €	42,35 €
Simvastatin <sup>37</sup> 40 mg	100 FTA	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €
Simvastatin <sup>37</sup> 80 mg	100 FTA	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €
Abkürzungen: FP = Fertigpen; FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; REK = Retard-Kapseln; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten.					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

<sup>17</sup> Als Monotherapie: Die empfohlene Maximaldosis von Colesevelam beträgt 7 Tabletten pro Tag (4,375 g).

<sup>18</sup> Festbetrag Stufe II.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

keine

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Mai 2018, eingegangen am 18. Mai 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. Juli 2018 statt.

Am 31. Oktober 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alirocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	5. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. März 2019 3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. 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:

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 2019<sup>1</sup>:**

*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

---

<sup>1</sup> 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 OUTCOMES<sup>2</sup>

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	4417	k. A. 131 (3,0)	4373	k. A. 162 (3,7)	0,79 [0,63; 1,00] 0,046 AD = 0,7 %
<b>Morbidität</b>					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>2</sup> 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] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>i</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  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 <sup>f</sup>				
kritische Extremitäten- ischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>g</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				

(Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI] <sup>h</sup> p-Wert <sup>i</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>j</sup>	4410	354 (8,0)	4362	316 (7,2)	1,11 [0,96; 1,28] 0,212
lokale Reaktionen an der Einstichstelle <sup>k</sup>	4410	185 (4,2)	4362	109 (2,5)	1,68 [1,33; 2,12] < 0,001 AD = 1,7 %

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>h</sup> p-Wert <sup>i</sup>
<p>a: Im Dossier des pU nicht dargestellt; dort liegen stattdessen Inzidenzdichten vor.</p> <p>b: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region.</p> <p>c: 2-seitiger Log-Rank-Test; stratifiziert nach geografischer Region.</p> <p>d: zusammengesetzt aus den Komponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.</p> <p>e: Zu tödlichen und nicht tödlichen ischämischen Schlaganfällen liegen im Dossier des pU keine separaten Angaben vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>h: Effekt und KI: asymptotische Schätzung.</p> <p>i: Berechnungen des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>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.</p> <p>k: erhoben über ein eigenes Feld im Erfassungsbogen.</p> <p>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	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			
Endpunkt	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
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.</p> <p>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)<sup>3</sup>

Alirocumab vs. Ezetimib (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	262	5 (1,9)	140	3 (2,1)	0,89 [0,22; 3,67] 0,873
<b>Morbidität</b>					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE <sup>4</sup>	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 <sup>d</sup>	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] <sup>a</sup> 0,735 <sup>b</sup>
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	262	1 (0,4)	140	2 (1,4)	0,24 [0,02; 2,64] <sup>a</sup> 0,314 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	262	27 (10,3)	140	13 (9,3)	1,11 [0,59; 2,08] 0,797 <sup>b</sup>
Allergische Reaktionen	262	22 (8,4)	140	10 (7,1)	1,18 [0,57; 2,41] 0,737 <sup>b</sup>

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

<sup>4</sup> Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

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
lokale Reaktionen an der Einstichstelle <sup>c</sup>	262	9 (3,4)	140	2 (1,4)	2,40 [0,53; 10,98] 0,269 <sup>b</sup>

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	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Ezetimib + lipidsenkende Therapie			
Endpunkt	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
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 OUTCOMES<sup>5</sup>

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>k</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	233	k. A. 13 (5,6)	227	k. A. 12 (5,3)	1,01 [0,46; 2,20] 0,933
<b>Morbidität</b>					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>5</sup> 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  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>k</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>  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 <sup>f</sup>				
kritische Extremitäten- ischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>g</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				

(Fortsetzung)

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 (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	233	209 (89,7)	227	- j	-
SUE	233	90 (38,6)	227	78 (34,4)	1,12 [0,88; 1,43] <sup>h</sup> 0,530 <sup>i</sup>
Abbruch wegen UE	233	15 (6,4)	227	20 (8,8)	0,73 [0,38; 1,39] <sup>h</sup> 0,530 <sup>i</sup>
Allergische Reaktionen		k. A.		k. A.	-
lokale Reaktionen an der Einstichstelle		k. A.		k. A.	-
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.					

Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Placebo + lipidsenkende Therapie		
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<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-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	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Placebo + lipidsenkende Therapie			
Endpunkt	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
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](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 <sup>6</sup>	7.647,69 € - 10.194,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende medikamentöse Therapie <sup>7</sup>	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 <sup>8</sup>	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 <sup>9</sup>	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“

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

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

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

<sup>9</sup> 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 2. Juli 2019  
BAnz AT 02.07.2019 B2  
Seite 1 von 9

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 4. Mai 2016 (BAnz AT 16.06.2016 B3) wie folgt geändert:

1. Die Feststellungen in „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 2019<sup>1</sup>:

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. In 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.

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine deutsche Übersetzung vor.



- 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

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. In Nummer 1 werden die Angaben in „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 OUTCOMES<sup>2</sup>**

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	4 417	k. A. 131 (3,0)	4 373	k. A. 162 (3,7)	0,79 [0,63; 1,00] 0,046 AD = 0,7 %

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



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>d</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität</b>					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE <sup>d</sup>	4 417	k. A. 406 (9,2)	4 373	k. A. 504 (11,5)	0,78 [0,68; 0,89] < 0,001 AD = 2,3 %
KHK-bedingter Tod	4 417	k. A. 76 (1,7)	4 373	k. A. 95 (2,2)	0,78 [0,58; 1,06] 0,109
Nicht-tödlicher MI	4 417	k. A. 300 (6,8)	4 373	k. A. 351 (8,0)	0,83 [0,71; 0,97] 0,017 AD = 1,2 %
Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>e</sup>	4 417	k. A. 48 (1,1)	4 373	k. A. 70 (1,6)	0,67 [0,47; 0,97] 0,033 AD = 0,5 %
Hospitalisierung wegen instabiler Angina	4 417	k. A. 23 (0,5)	4 373	k. A. 37 (0,8)	0,61 [0,36; 1,02] 0,057
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	4 417	k. A. 76 (1,7)	4 373	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 thromboembolische Ereignisse	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>f</sup>				
kritische Extremitätenischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>g</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI] <sup>h</sup> p-Wert <sup>i</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	4 410	3 374 (76,5)	4 362	3 365 (77,1)	–
SUE	4 410	1 051 (23,8)	4 362	1 144 (26,2)	0,91 [0,85; 0,98] 0,010 AD = 2,4 %



Table with 6 columns: Endpunktkategorie Endpunkt, Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie (N, Patienten mit Ereignis n (%)), Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie (N, Patienten mit Ereignis n (%)), and Intervention vs. Kontrolle (RR [95 %-KI]h, p-Wertl). Rows include Abbruch wegen UE, Allergische Reaktionenl, and lokale Reaktionen an der Einstichstellek.

- 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.
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.
h: Effekt und KI: asymptotische Schätzung.
i: Berechnungen des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
j: Operationalisiert als SMO 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.

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

Table with 8 columns: Endpunktkategorie Endpunkt, Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie (N, Werte zu Studienbeginn MW (SD), Änderung Studienende MW (SD)), Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie (N, Werte zu Studienbeginn MW (SD), Änderung Studienende MW (SD)), and Intervention vs. Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert). Row: Ergänzender Endpunkt LDL-C (mg/dl).

- 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

**Studie COMBO II (zum Zeitpunkt 104 Wochen)<sup>3</sup>**

Alirocumab vs. Ezetimib (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Endpunktkategorie 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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	262	5 (1,9)	140	3 (2,1)	0,89 [0,22; 3,67] 0,873
<b>Morbidität</b>					
kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE <sup>4</sup>	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 <sup>d</sup>	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] <sup>a</sup> 0,735 <sup>b</sup>
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	262	1 (0,4)	140	2 (1,4)	0,24 [0,02; 2,64] <sup>a</sup> 0,314 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	262	27 (10,3)	140	13 (9,3)	1,11 [0,59; 2,08] 0,797 <sup>b</sup>
Allergische Reaktionen	262	22 (8,4)	140	10 (7,1)	1,18 [0,57; 2,41] 0,737 <sup>b</sup>
lokale Reaktionen an der Einstichstelle <sup>c</sup>	262	9 (3,4)	140	2 (1,4)	2,40 [0,53; 10,98] 0,269 <sup>b</sup>

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 ischämischen 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

<sup>3</sup> mST-Population: Teilpopulation, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde.<sup>4</sup> Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.



Table with 8 columns: Endpunktkategorie/Endpunkt, N, Werte zu Studienbeginn MW (SD), Änderung Studienende MW (SD), N, Werte zu Studienbeginn MW (SD), Änderung Studienende MW (SD), SMD [95 %-KI]; p-Wert. Row: Ergänzender Endpunkt LDL-C (mg/dl)

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 OUTCOMES<sup>5</sup>

Alirocumab vs. Placebo (jeweils zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie)

Table with 6 columns: Endpunktkategorie/Endpunkt, 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-Wertc Absolute Differenz (AD)d. Rows: Mortalität (Gesamt, kombiniertes kardiovaskuläres Endpunkt MACE), Morbidität (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher MI, Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz)

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



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie		Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie		Intervention vs. Kontrolle  HR [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>k</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup> 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 <sup>f</sup>				
kritische Extremitätenischämie	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>g</sup>				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				

Endpunktkategorie 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UE	233	209 (89,7)	227	–	–
SUE	233	90 (38,6)	227	78 (34,4)	1,12 [0,88; 1,43] <sup>h</sup> 0,530 <sup>i</sup>
Abbruch wegen UE	233	15 (6,4)	227	20 (8,8)	0,73 [0,38; 1,39] <sup>h</sup> 0,530 <sup>i</sup>
Allergische Reaktionen		k. A.		k. A.	–
lokale Reaktionen an der Einstichstelle		k. A.		k. A.	–

- 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: 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-BA.
- 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



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + lipidsenkende Therapie			Kontrollgruppe Placebo + lipidsenkende Therapie			Intervention vs. Kontrolle  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
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 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"

4. In 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](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf)

Die Verordnungseinschränkung für Alirocumab (Arzneimittel-Richtlinie Anlage III Nummer 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:	



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
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 <sup>6</sup>	7 647,69 € – 10 194,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: – maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende medikamentöse Therapie <sup>7</sup>	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 <sup>8</sup>	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 <sup>9</sup>	93,91 € – 2 736,41 €

- b) In der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ wird folgender Satz angefügt:  
„Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019 (Patientenpopulationen a und b), abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte“
- 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

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

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

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

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

## **A. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Alirocumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

## **B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab (Erneute Nutzenbewertung §14) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 4  
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab \(Erneute Nutzenbewertung §14\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab (Erneute Nutzenbewertung §14)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Alirocumab
- **Handelsname:** Praluent®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-409)

- [Modul 1 \(478,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2724/2018-10-31\\_Modul1\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2724/2018-10-31_Modul1_Alirocumab.pdf))
- [Modul 2 \(604,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2725/2018-10-31\\_Modul2\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2725/2018-10-31_Modul2_Alirocumab.pdf))
- [Modul 3 \(1,7 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2726/2018-10-31\\_Modul3D\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2726/2018-10-31_Modul3D_Alirocumab.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/407/>

01.02.2019

- [Modul 4 \(5,0 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2727/2018-10-31\\_Modul4D\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2727/2018-10-31_Modul4D_Alirocumab.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (3,5 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2729/2018-11-01\\_Informationen-zVT\\_Alirocumab-D-409.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2729/2018-11-01_Informationen-zVT_Alirocumab-D-409.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Alirocumab (Praluent®)

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

- a) 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
- b) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Alirocumab begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie ist:

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

Stand der Information: Oktober 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(676,4 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab-D-409.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab-D-409.pdf))

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2019
- Mündliche Anhörung: 11.03.2019

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/407/>

01.02.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 [per E-Mail](#)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Alirocumab%20-%202018-11-01-D-409) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Alirocumab - 2018-11-01-D-409*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.03.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.03.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.11.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/407/>

01.02.2019

- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. März 2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Alirocumab**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.02.2019
Amgen GmbH	22.02.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.02.2019
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.02.2019
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.	22.02.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Garbe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Paar, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Volz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ehmke, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Tabbert-Zitzler Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hatz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</b>						
Wille, Hr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
<b>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</b>						
Hechler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Claes, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V.</b>						

Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Gallwitz, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.						
Laufs, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V./ Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.						
Schettler, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V						
Sauerbruch, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.						
Klose, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alirocumab (Praluent®) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (mAb) der spezifisch und mit hoher Affinität die Protease Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bindet und inhibiert, was nachfolgend zu einer Reduktion der LDL-C-Konzentration im Blut führt.</p> <p>Alirocumab ist begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li><li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li></ul> <p>Das primäre Ziel der Behandlung ist die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch eine Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C).</p> <p>Aufgrund der neuen medizinischen Daten der Studie OUTCOMES wurde bereits eine Erweiterung des Anwendungsgebietes für Alirocumab um den Wortlaut</p> <p><i>„Established atherosclerotic cardiovascular disease: Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>disease to reduce cardiovascular risk <b>by</b> lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors”</i></p> <p>bei der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) beantragt. Die <i>Positive Opinion</i> des Ausschusses für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP</i>) erfolgte am 31.01.2019 [4]. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wird spätestens Anfang April erwartet.</p> <p>Zum 15.11.2015 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) erstmalig ein Nutzendossier nach § 35a SGB V beim G-BA eingereicht.</p> <p>Am 16.08.2018 wurde eine erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Alirocumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß § 14 VerfO G-BA beantragt. Diesem Antrag stimmte der G-BA am 04.10.2018 zu [1].</p> <p>Das Dossier zur Neubewertung des Wirkstoffs Alirocumab auf der Grundlage neuer medizinischer Erkenntnisse wurde am 31.10.2018 beim G-BA eingereicht und noch am selben Tag dem IQWiG zur Bewertung übermittelt.</p> <p>Die Neubewertung bezieht sich auf zwei der drei ursprünglich vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet definierten Teilanwendungsgebiete [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Teilanwendungsgebiet D1: Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt</li></ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zVT lt. G-BA – maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt</li> </ul> <p>zVT lt. G-BA – andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie<sup>28</sup></p> <p>Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 01.02.2019 veröffentlicht [2].</p>	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b>	
<p>In die Studie OUTCOMES wurden zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte 18.924 Patienten eingeschlossen, die im Median ~31 Monate behandelt wurden. Insgesamt dauerte die Studie von Oktober 2012 bis Januar 2018 [3]. Mit der Studie OUTCOMES kommt Sanofi den Forderungen des G-BA nach Langzeitstudien, die die</p>	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>c) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u></p>

<sup>28</sup> Im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Alirocumab legte Sanofi dar, dass im Teilanwendungsgebiet B (hier: D2) neben einer Monotherapie mit einem anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) auch eine entsprechende Kombinationstherapie als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist. Diese Einschätzung basierte auf der Zulassung von Alirocumab sowie den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien und hat aus Sicht von Sanofi weiterhin Gültigkeit.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit lipidmodifizierender Wirkstoffe anhand kardiovaskulärer Endpunkte nachweisen, nach.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie OUTCOMES war es, die Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu untersuchen [3]. Sie bildet die Grundlage für die von Sanofi beantragte Erweiterung des Anwendungsgebietes für Alirocumab bei der EMA. Die <i>Positive Opinion</i> des CHMP für die Erweiterung des Anwendungsgebietes um den Wortlaut</p> <p><i>„Established atherosclerotic cardiovascular disease: Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk <b>by</b> lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors”</i></p> <p>und somit die Anerkennung des kausalen Zusammenhangs zwischen der substanzunabhängigen LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos erfolgte am 31.01.2019 [4]. Die Zulassung durch die Europäische Kommission wird spätestens Anfang April erwartet.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) ist in der Studie OUTCOMES die zVT für die Bewertung der beiden Teilanwendungsgebiete D1 und D2 jeweils nicht erfüllt. Daher sieht das IQWiG die Studie OUTCOMES als nicht relevant für die erneute Nutzenbewertung an und zieht die in der Studie erhobenen Daten nicht für die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab in den Teilanwendungsgebieten D1 und D2 heran (S.7, 8, 32, 37, 45, 46, 77).</p>	<p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p>d) <u>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:</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der Größe der Studie und der untersuchten Endpunkte (Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse) stellt das IQWiG die Studie OUTCOMES dennoch in Anhang B der Nutzenbewertung dar.</p> <p>Sanofi begrüßt die Darstellung der Ergebnisse der Studie OUTCOMES. Dennoch folgt Sanofi dem IQWiG in seiner Auffassung der Nicht-Einhaltung der zVT und resultierenden Irrelevanz der Studie nicht und erachtet die Ergebnisse der Studie OUTCOMES als maßgeblich für die erneute Bewertung des Wirkstoffes Alirocumab.</p> <p>Das IQWiG lehnt den Einschluss der Studie OUTCOMES für die Bewertung in beiden Teilanwendungsgebieten (D1 und D2) mit der gleichen Begründung ab, obwohl für beide Patientenkollektive vom G-BA unterschiedliche Vorgaben für eine zweckmäßige Vergleichstherapie formuliert wurden. In diesem Vorgehen folgt Sanofi dem IQWiG nicht. Erläutert wird dies in den folgenden Abschnitten zur Umsetzung der zVT in den Teilpopulationen D1 und D2.</p> <p>Sanofi erachtet die zVT in der Studie OUTCOMES in beiden Teilanwendungsgebieten als sachgemäß umgesetzt und begründet dies im Folgenden.</p> <p><b><u>Umsetzung der zVT in der Teilpopulation D1</u></b></p> <p><b><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></b></p> <p><i>„Nach der Randomisierung erhielten die Patienten zusätzlich zu der bestehenden lipidsenkenden Hintergrundtherapie entweder Alirocumab oder Placebo. Die Hintergrundtherapie sollte im Verlauf der Studie stabil</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p><b><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></b></p> <p>zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen. Alirocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.“ (S.7, S 31; inhaltlich ähnlich angemerkt auf S.73, 76, 77)</i></p> <p>In der Studie OUTCOMES wurde durch die Intensivierung der lipidmodifizierende Therapie (LMT) im Rahmen der Run-In-Periode sichergestellt, dass alle Patienten vor Randomisierung eine „Statin-intensive“ (40-80 mg Atorvastatin- oder 20-40 mg Rosuvastatin) oder eine maximal tolerierte Atorvastatin- oder Rosuvastatin-Therapie erhielten, die optimiert für den Langzeiteinsatz im Rahmen der Behandlung einer chronischen Erkrankung war und über mindestens zwei Wochen vom Patienten gut toleriert wurde. Der Prüfarzt entschied über die zusätzliche Gabe weiterer LMTs. Nicht zulässig waren die Gabe anderer Statine als Atorvastatin und Rosuvastatin sowie anderer Fibrate als Fenofibrat und Fenofibratsäure. Darüber hinaus waren alle LMTs, wie z.B. auch Ezetimib, zugelassen.</p>	<p>zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor:</p> <p>Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation (Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für verschreibungspflichtige Lipidsenker liegt eine Verordnungseinschränkung vor (Nr. 35). Diese sind nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) verordnungsfähig.</li> <li>• Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35a) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35b) liegt jeweils eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht verordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.</li> </ul> <p>Evolocumab bzw. Alirocumab sind nur verordnungsfähig bei Patienten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, deren Lipidwerte trotz Intensivierung der LMT in der Run-In-Phase nicht adäquat kontrolliert werden konnten, wurden auf die beiden Studienarme randomisiert. Nach der Randomisierung sollte die lipidmodifizierende Hintergrundtherapie (intensivierte oder maximal verträgliche Statintherapie, optimiert durch die zusätzliche Gabe nicht-statinbasierter LMTs) so lange weitergeführt werden, wie diese vom Patienten gut vertragen wurde. Ab Studienbeginn wurde im Interventionsarm Alirocumab zur eskalierten Hintergrundtherapie gegeben.</p> <p>Sanofi erachtet die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation D1 als hinreichend umgesetzt, da</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. die zulassungskonforme Anwendung von Alirocumab keine weitere Statineskalation ermöglicht,</li> <li>2. die Vergleichstherapie in der Studie dem zu Studienbeginn gültigen Therapiestandard evidenzbasierter Leitlinien entspricht und</li> <li>3. die Vergleichstherapie in der Studie den deutschen Versorgungskontext abbildet.</li> </ol> <p><u>Zu 1.) Zulassungskonforme Anwendung vs. Statineskalation</u></p> <p>Aufgrund des Anwendungsgebiets von Alirocumab, welches eine Anwendung erst bei nicht erreichten LDL-C-Zielwerten nach Gabe der</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</li> <li>○ mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.</li> </ul> <p>Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (AM-RL Anlage XII):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016 und vom 6. September 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Zusatznutzen für alle Patientengruppen nicht belegt)</li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maximal verträglichen Statintherapie anzeigt, schließt die zulassungsgemäße Anwendung von Alirocumab eine weitere Statin-Intensivierung im Vergleichsarm, wie vom IQWiG als mögliche Form der Therapieeskalation in der Nutzenbewertung (S.77) vorgeschlagen, nach Randomisierung per se aus [5].</p> <p><u>Zu 2.) Zu Studienbeginn gültiger Therapiestandard</u></p> <p>Die Randomisierung der Studienpopulation der Studie OUTCOMES war im November 2015 für die Patienten aller Länder (außer China<sup>29</sup>) abgeschlossen [6]. Zu dieser Zeit waren Statine die einzige Wirkstoffklasse, für die umfassende Evidenz hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse vorlag, und die somit zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen zugelassen waren [7, 8]. Die weiteren LMT, wie Ezetimib, Fibrate und Gallensäuren-Komplexbildner waren lediglich zur Senkung des LDL-C zugelassen und wissenschaftliche Evidenz, die eine kardiovaskuläre Wirksamkeit dieser Therapien belegt, lag zum Zeitpunkt des Einschlusses von Patienten in die Studie nicht vor [9].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016, Ausführungen zu den Patientenpopulationen a und b werden durch den vorliegenden Beschluss ersetzt, Zusatznutzen für die Patientenpopulation c „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ nicht belegt.)</li> </ul> <p>Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben Die Verordnung von Ezetimib war laut diesem Therapiehinweis als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung:</p>

<sup>29</sup> Gemäß der Änderung Nr. 8 zum Studienprotokoll (Amendment 16-1-1-8) mussten aufgrund lokaler Zulassungsbestimmungen mindestens 600 chinesische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund eines verzögerten Studienstarts in diesem Land wurde die Randomisierung in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt. Der erste Schritt bestand darin die Randomisierung in allen Ländern (mit Ausnahme von China) abzuschließen, kurz nachdem weltweit insgesamt 18.000 Patienten randomisiert worden waren. Der zweite Schritt bestand darin, die Randomisierung in China zu beenden, kurz nachdem dort insgesamt 600 Patienten randomisiert wurden oder zum CSED, je nachdem was zuerst eintrat.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit stellten Statine den Therapiestandard zum Zeitpunkt der Studieninitiation dar. Dies verdeutlicht beispielweise die deutsche Leitlinie zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen von 2012 [10]:</p> <p><i>„[...] ist die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten eindeutig nur für Statine belegt, während sich die Datenlage für andere Prinzipien zur Beeinflussung der Lipidkonzentrationen im Blut nicht gleichermaßen gesichert darstellt. [...] Für keine der aufgezeigten Kombinationen finden sich, auch bei günstiger Beeinflussung der Lipidparameter, sichere Beweise zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die bei zusätzlicher Gabe über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen.“</i></p> <p>Auch in ihrer Stellungnahme zur Neubewertung von Evolocumab kam die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf Basis der Langzeitstudie FOURIER zu dem Schluss, dass die korrekte zVT für das vorliegende Teilanwendungsgebiet Statine in Standarddosierung, eventuell in Kombination mit Ezetimib, sind [11].</p> <p>Erst im Verlauf der Studie OUTCOMES konnte erstmals im Rahmen der Studie IMPROVE-IT für einen weiteren lipidsenkenden Wirkstoff neben den Statinen eine Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden [12]. Das Anwendungsgebiet des seit 2002 in der EU zugelassenen Wirkstoffs Ezetimib wurde daraufhin erst im Februar 2016 erweitert [9, 13, 14]. Ein weiterer Wirkstoff, Evolocumab, wurde erst 2018 zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zugelassen [15].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch voranschreitende medizinische Entwicklungen im Arzneimittelmarkt verbessert sich der therapeutische Standard in der deutschen Gesundheitsversorgung ständig. Neue Zulassungen oder Zulassungserweiterungen erschweren es den pharmazeutischen Unternehmen jedoch, insbesondere im Studienverlauf von Langzeitstudien, den jeweils aktuellen Therapiestandard einzuhalten, da spätere Anpassungen der Kontrollbehandlung ohne Bruch der Verblindung nur schwer realisierbar sind und eine Abweichung der a priori definierten Studienvorgaben darstellen.</p> <p>In der Planungsphase dieser internationalen Studie wurde das Protokoll mit den zuständigen Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen weltweit abgestimmt und die Therapie sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm aufgrund der umgesetzten Therapiestandards von diesen übereinstimmend genehmigt. Eine sich im Studienverlauf ändernder medizinische Praxis im Anwendungsgebiet darf sich nicht nachteilig auf bereits laufende Langzeitstudien im betreffenden Anwendungsgebiet auswirken. Dieser sollte insbesondere nicht dazu führen, dass breit angelegte Untersuchungen von vornherein ausgeschlossen werden und ihnen jegliche Aussagekraft in Hinblick auf die Bewertung eines medizinischen Nutzens und Zusatznutzens abgesprochen wird.</p> <p><u>Zu 3.) Deutsche Versorgungsrealität</u></p>	<p>liegt mit der Studie IMPROVE-IT<sup>30</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert.</p> <p>Als Fibrate kommen Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat infrage, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Auf Basis der Zulassung können jedoch Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für</p>

30 Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Verschreibung lipidsenkender Therapien unterliegt in Deutschland grundsätzlichen Einschränkungen durch Therapiehinweise und Verordnungsausschlüsse.</p> <p>Die Verordnung von Lipidsenkern zu Lasten der GKV ist grundsätzlich nur bei Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) oder hohem kardiovaskulärem Risiko möglich [16].</p> <p>Der Einsatz von Ezetimib wurde bisher in Deutschland durch einen Therapiehinweis in der Arzneimittel-Richtlinie auf Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko beschränkt [17]. Eine wirtschaftliche Verordnung konnte insbesondere bei Patienten mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie (hoFH) oder Patienten mit Statintoleranz oder therapierefraktären Patienten, bei denen eine LDL-Apherese verhindert werden soll, erfolgen.</p> <p>Neben dieser Steuerung auf nationaler Ebene findet auf Ebene der KV-Regionen eine weitere regionale Steuerung statt, indem Höchstquoten für die Verordnung Ezetimib-haltiger Arzneimittel festgelegt werden. Die nachfolgende Tabelle listet die vereinbarten Quoten für das Jahr 2015 – das Jahr, in dem die Studie IMPROVE-IT abgeschlossen und veröffentlicht wurde, und gleichzeitig das letzte Jahr des Einschlusses von Patienten in die Studie OUTCOMES – auf. Die Übersicht zeigt, dass im Mittel der Verordnungsanteil Ezetimib-haltiger Arzneimittel auf 4,6 % (bzw. 2,1 – 8,1 %) begrenzt wurde.</p>	<p>die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren dar. Diese können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Optionen für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden.</p> <p>Die Patientengruppe, die mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens. Vorliegend sind entsprechend weder die LDL-Apherese noch Evolocumab Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Studie ODYSSEY OUTCOMES:</u></p> <p>In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>KV</b>	<b>Maximaler Verordnungsanteil Ezetimib-haltiger Arzneimittel (2015)</b>	<p>Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur</p>
Baden-Württemberg	5,0%	
Bayern	k.A.	
Berlin	3,5%	
Brandenburg	5,0%	
Bremen	k.A.	
Hamburg	5,0%	
Hessen	4,3%	
Mecklenburg-Vorpommern	8,1%	
Niedersachsen	4,1%	
Nordrhein	k.A.	
Rheinland-Pfalz	k.A.	
Saarland	4,5%	
Sachsen	5,0%	
Sachsen-Anhalt	5,0%	
Schleswig-Holstein	2,0%	
Thüringen	4,9%	
Westfalen-Lippe	3,0%	
<b>Mittelwert</b>	<b>4,6%</b>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>min; max</b>	<b>2,0%; 8,1%</b>	
<p>Die Summe der Maßnahmen zur Regulation der Verordnung von Lipidsenkern sowie die bisher gültigen Therapieempfehlungen spiegeln sich in der Versorgungsrealität wider [10]. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgt die lipidsenkende Therapie bei Hochrisiko-Patienten in Deutschland mit einer Statin-Monotherapie (siehe Auswertung in Modul 3 D). Diese ist somit als Therapiestandard anzusehen.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammenfassend erachtet Sanofi die Intensivierung der Statintherapie auf maximal verträgliche Konzentrationen in der Run-In-Phase der Studie OUTCOMES als während der Randomisierung einzig mögliche und somit hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.</p> <p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p>		<p>aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.</p> <p>Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte ≤ 70 mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie</p>

<sup>31</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>32</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„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.</i></p> <p><i>Dies gilt für beide Fragestellungen“ (S.45)</i></p> <p>Die Studie COMBO II lief von 2012 bis 2015 und schloss 720 Patienten ein. Das primäre Ziel der Studie COMBO II war es, die prozentuale Senkung der LDL-C-Konzentration im Blut zu untersuchen. Alirocumab wurde dabei mit dem LDL-C-Resorptionshemmer Ezetimib verglichen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie OUTCOMES war es jedoch, die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu untersuchen [3]. Die Studie OUTCOMES ist die Basis des derzeit laufenden Verfahrens zur Zulassungserweiterung für Alirocumab bei der EMA (Details siehe oben).</p> <p>Ezetimib wurde erst 2016 für den Einsatz zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zugelassen (siehe oben) und stellte</p>	<p>eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p><u>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Studie COMBO II:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier die Daten einer Subpopulation (mST-Population) aus der Studie COMBO II vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 20 bis 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn unter der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>während der gesamten Randomisierungsphase der Studie OUTCOMES keinen Therapiestandard für die untersuchte Fragestellung dar.</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Studie OUTCOMES daher relevant für die Nutzenbewertung. Dem IQWiG wird mit seiner Einschätzung nicht gefolgt.</p>	<p>Statinbehandlung Muskelsymptome und / oder erhöhte Kreatinphosphokinase(CPK)-Werte, eine aktive Lebererkrankung oder erhöhte Leberwerte auftraten, oder auch, wenn Begleitmedikationen mit Vorsichtsmaßnahmen und / oder Warnhinweisen zur gleichzeitigen Einnahme von Statinen eingenommen wurden. Eine tägliche Dosis von 20 mg Rosuvastatin entspricht zwar nicht der maximal möglichen Dosis laut Fachinformation, jedoch sollte diese aber nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während Studiendauer nicht vorgesehen. Da jedoch ein Großteil der Patienten (80 %) eine Therapie mit den beschriebenen Maximaldosen der Statine oder weitere lipidsenkende Therapien, wie Fibrate (3,1 % im Alirocumab- und 3,6 % im Ezetimib-Arm), Gallensäurebinder, (2,3 % im Alirocumab- und 0,7 % im Ezetimib-Arm), Cholesterinresorptionshemmer (10,3 % im Alirocumab- und 15,0 % im Ezetimib-Arm), Nikotinsäure (8,4 % im Alirocumab- und 6,4 % im Ezetimib-Arm) und Omega-3-Fettsäuren (ca. 10 %) eingesetzt wurden, wird angenommen, dass die Teilpopulation eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten hat und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht. In beiden Armen wurde zusätzlich zu dieser lipidsenkenden Basistherapie eine weitere Eskalation vorgenommen (im Interventionsarm Alirocumab bzw. im Kontrollarm Ezetimib), sodass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm als adäquat erachtet wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Umsetzung der zVT in der Teilpopulation D2</u></b></p> <p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>Dies gilt für beide Fragestellungen“ (S.45)</i></p> <p>Sanofi folgt dem Vorgehen des IQWiG nicht. Der G-BA erachtet für jedes Teilanwendungsgebiet eine unterschiedliche Vergleichstherapie als zweckmäßig. Daher ist eine getrennte Bewertung unerlässlich. Eine gesonderte Auseinandersetzung und Erläuterung der Ablehnung der Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet D2 erfolgte im Rahmen der Nutzenbewertung jedoch nicht.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) sind gemäß G-BA andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie [1]<sup>33</sup>.</p>	<p><b><u>Zur Umsetzung der zVT in der Teilpopulation D2</u></b></p> <p>Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).</p> <p>Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im</p>

<sup>33</sup> Im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Alirocumab legte Sanofi dar, dass im Teilanwendungsgebiet B (hier: D2) neben einer Monotherapie mit einem anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) auch eine entsprechende Kombinationstherapie als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist. Diese Einschätzung basierte auf der Zulassung von Alirocumab sowie den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien und hat aus Sicht von Sanofi weiterhin Gültigkeit.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die LMT der statinintoleranten Patienten wurde in der Run-In-Phase wie bei der gesamten Studienpopulation eskaliert. Der Nachweis einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie oder gar eine patientenindividuell optimierte LMT sind nicht Bestandteil der zVT des G-BA für das Teilanwendungsgebiet D2.</p> <p>Nach Auffassung von Sanofi wurden alle statinintoleranten Patienten, die im Studienverlauf eine statinfreie LMT erhielten, zVT-konform behandelt.</p> <p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Der pU stellt die Ergebnisse der Teilpopulation der statinintoleranten Patientinnen und Patienten allerdings nur ergänzend dar und zieht sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.</i></p> <p><i>Die Studie OUTCOMES ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei statinintoleranten 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.“ (S.32)</i></p> <p>Nach Auffassung von Sanofi gibt das IQWiG hier die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier falsch wieder. Sanofi weist zurück, dass die Studie OUTCOMES nicht für die Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet D2 geeignet ist. Die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden Analysen waren jedoch nicht für die Bewertung geeignet, da die Population zu viele Patienten enthielt, die</p>	<p>Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte ≤ 70 mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Vorgaben des G-BA für das Teilanwendungsgebiet nicht entsprachen.</p> <p>Zur Einreichung des Dossiers zur Neubewertung lagen aufgrund der a priori geplanten Analyse zu Effektmodifikationen Daten zu Patienten vor, die zur Randomisierung kein Statin erhielten (Subgruppe „Kein Statin“ in der Kategorie „Statindosis zur Randomisierung“). Die Analysen zu dieser Subgruppe wurden den Angaben zum Teilanwendungsgebiet D2 im Dossier zu Grunde gelegt. Aufgrund der Definition der Subgruppe musste für diese Patienten zum einen keine bestätigte Statintoleranz durch eine nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in geringster Dosierung vorliegen und zum anderen schloss diese Subgruppe auch Patienten ein, die keine weiteren Lipidsenker im Studienverlauf bekamen. Von den Patienten, die zu Randomisierung keine Statine bekamen, erhielten 37,7 % im Alirocumab- und 40,1 % im Vergleichsarm aufgrund ärztlicher Entscheidung neben der Studienmedikation auch keine weiteren lipidmodifizierenden Therapien. Da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 andere Lipidsenker sind, war unklar, ob ein großer Teil der Patienten im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES die Vorgaben des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllten. Darum wurden die Daten für diese Patientenpopulation zunächst nur ergänzend im Dossier dargestellt und trotz statistisch signifikanter Vorteile in mehreren Endpunkten nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die schriftliche Stellungnahme erfolgte nun eine ausführliche Auswertung der statinintoleranten Teilpopulation unter Berücksichtigung der Vorgaben des G-BA (siehe Anhang c).</p> <p>Für die Analysen im Teilanwendungsgebiet D2 wurden Patienten der Studie OUTCOMES herangezogen, die eine vom Prüfarzt dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei verschiedenen Statinen bereits in der geringsten Dosierung aufwiesen (statinintolerante Patienten) und zusätzlich während der Studie mit einer statinfreien LMT behandelt wurden (Erfüllung der zVT gemäß G-BA)[1].</p> <p>Zusammenfassend sah Sanofi die für die Dossiererstellung vorliegenden Daten für Teilanwendungsgebiet D2 aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens an. Mit dieser Stellungnahme werden nun Auswertungen der Studie OUTCOMES für die Teilpopulation D2 vorgelegt, die den Anforderungen des G-BA hinsichtlich Patientenpopulation und zVT entsprechen (siehe Anhang c).</p>	
<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Die Studie ist allerdings auch für Fragestellung 2 nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist [...].</i></p> <p><i>Damit liegen für Fragestellung 2 keine relevanten Daten vor, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</i></p> <p><i>Dies entspricht dem Vorgehen des pU.“ (S.46)</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser Einschätzung des IQWiG folgt Sanofi nicht. Die Begründung einer sachgemäßen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde bereits oben erläutert.</p> <p>Für die Analysen im Teilanwendungsgebiet D2 wurden Patienten der Studie OUTCOMES herangezogen, die eine vom Prüfarzt dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei verschiedenen Statinen bei Verabreichung in der geringsten Dosierung aufwiesen (statinintolerante Patienten) und zusätzlich während der Studie eine statinfreie LMT erhielten (Erfüllung der zVT gemäß G-BA) [1, 18]. Die Population im Teilanwendungsgebiet D2 umfasste insgesamt 179 Patienten, 87 im Interventions- und 92 im Kontrollarm. Diese machten insgesamt nur 0,95 % der gesamten Studienpopulation der Studie OUTCOMES (n=18.924) aus. Trotz eines großen Verlustes an statistischer Nachweiskraft konnten jedoch die Vorteile von Alirocumab gegenüber der zVT in der Therapie statinintoleranter Patienten für diverse Morbiditätsendpunkte statistisch signifikant belegt werden.</p> <p>Im Rahmen der kardiovaskulären Morbidität waren in der Studie OUTCOMES unter Alirocumab-Behandlung statistisch signifikant weniger Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen indiziert als unter der Kontrollbehandlung (HR [95 %-KI]: 0,288 [0,136; 0,609]; p=0,0005). Zudem traten im Rahmen kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte unter Alirocumab statistisch signifikant weniger Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit (HR [95 %-KI]: 0,472 [0,264; 0,843]; p=0,0095) sowie weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf (HR [95 %-KI]: 0,536 [0,313; 0,917]; p=0,0208). Auch im Morbiditätsendpunkt „Prozentuale Senkung der LDL-C-Konzentration“ als valides Surrogat</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für das kardiovaskuläre Risiko, wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Alirocumab gegenüber der zVT nachgewiesen (MD [95%-KI]: -59,00 [-68,07; -49,93]; <math>p &lt; 0,0001</math>. Dieser war zudem klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -2,12 [-2,53; -1,72]).</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten Vermeidung schwerwiegender Morbiditätsereignisse (Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen, Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit, kardiovaskulärer Ereignisse) sowie der Verbesserung in der prozentualen Senkung der LDL-C-Konzentration als nicht-schwerwiegendem Morbiditätsereignis leitet Sanofi aus den vorliegenden Daten insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 ab.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung und Darstellung der Daten für die Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) nach Vorgaben der <i>Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</i> der VerfO im Anhang zu dieser Stellungnahme (siehe Anhang c).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi kommentiert die folgenden Punkte die im Rahmen der Nutzenbewertung vom IQWiG thematisiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkte</li> <li>• Subgruppenanalysen</li> <li>• Methodik</li> <li>• Kosten</li> <li>• Patientenzahlen</li> </ul>	
<b>Endpunkte</b>		
S.21	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass für den Endpunkt „Ischämische Schlaganfälle“ nicht getrennt nach den Folgen (tödlich, nicht-tödlich) ausgewertet wurde.</p>	<p><u>Patientenpopulation a2)</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>„Für ischämische Schlaganfälle stellt der pU Daten zu allen Ereignissen kombiniert dar, nicht aber separat zu tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfällen“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Studienprotokoll der Studie COMBO II war die Erhebung ischämischer Schlaganfälle a priori definiert. Alle Ereignisse mussten verblindet durch ein unabhängiges <i>Clinical Events Committee</i> (CEC) beurteilt werden. Die Schlaganfälle wurden in beiden Studien unabhängig von ihren Folgen (Tod, Behinderung, etc.) erhoben und sind nicht getrennt in den Studienunterlagen ausgewiesen [19].</p> <p>In der Studie COMBO II traten in der Gesamtpopulation lediglich drei Ereignisse für den Endpunkt „Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)“ in der Studienpopulation auf (Alirocumab: 2/479 (0,4 %); Kontrolle: 1/245 (0,4 %); OR [95 %-KI]: 1,01 [0,09; 11,15]; p=0,9959). Bei Patienten mit maximaler bzw. maximal tolerierter Statin-Vortherapie trat nur ein Ereignis auf (Alirocumab: 1/262 (0,4 %); Kontrolle: 0/140 (0 %); OR [95 %-KI]: 4,64 [0,1; 283,8]; p=0,4648).</p>	<p><u>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:</u></p> <p><u>Zum Endpunkt Kombiniertes kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)</u> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht in der Studie COMBO II aus den Einzelkomponenten „Tod infolge koronarer Herzkrankheit“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“, „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Im Dossier lagen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor, die Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Einzelkomponenten des Endpunktes MACE traten nur wenige Ereignisse auf und es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Zu Patientenpopulation b2)</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine nach den Folgen des Ereignisses getrennte Darstellung der ischämischen Schlaganfälle scheint auch auf Grundlage der geringen Ereignismenge insbesondere in der Studie COMBO II nicht sinnvoll und bringt keinen weiteren Erkenntnisgewinn.</p>	<p><u>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:</u></p> <p><i>Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE)</i>                  Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE besteht in der Studie COMBO II aus den „Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod“, „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall“ und „Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina“. Für den kombinierten Endpunkt ergeben sich für die relevante Teilpopulation statistisch signifikante Vorteile unter Alirocumab (18,0 % vs. 26,0 %, HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96], p = 0,036). Hinsichtlich der Einzelkomponenten zeigen sich unter Alirocumab ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für den Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (14,6 % vs. 22,5 %, HR = 0,62, 95%-KI [0,40; 0,95], p = 0,030). Für die weiteren Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass die post hoc-Auswertung für den Kombinationsendpunkt MACE der Studie COMBO II nicht im Dossier dargestellt wird:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Studienprotokoll der Studie COMBO II legt a priori die Erfassung folgender kardiovaskulärer Ereignisse fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>KHK-bedingter Tod</li> <li>Nicht-tödlicher Myokardinfarkt</li> <li>Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich; inklusive Schlaganfälle unbestimmter Ursache)</li> <li>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> <li>Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</li> <li>Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</li> </ul>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alle kardiovaskulären Verdachtsfälle mussten vom CEC bewertet werden. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie COMBO II anders als in der Studie OUTCOMES nicht im Rahmen der Morbidität, sondern als unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Sicherheit erfasst.</p> <p>Im Rahmen des CSR wurden post hoc folgende kardiovaskulären Kombinationsendpunkte aus den erhobenen Einzelkomponenten definiert und ausgewertet.</p> <p><u>Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) als Kombination aus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koronare Herzkrankheit (KHK)-bedingtem Tod (inklusive Todesfälle unbestimmter Ursache)</li> <li>Nicht-tödlichem Myokardinfarkt</li> <li>Ischämischem Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich; inklusive Schlaganfälle unbestimmter Ursache)</li> <li>Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris</li> </ul> <p><u>Kombinationsendpunkt 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MACE</li> <li>Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung</li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Alle kardiovaskulären Ereignisse (Kombinationsendpunkt 3)</u></p> <p>MACE                      Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung                      Kardiovaskulären Tod</p> <p><u>Kombinationsendpunkt 4</u></p> <p>MACE                      Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung                      Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p>Die Studie COMBO II war nicht zur Untersuchung kardiovaskulärer Wirksamkeit, sondern zur Untersuchung der prozentualen Veränderung der LDL-C-Konzentration ausgelegt. Die Auswertung kardiovaskulärer Endpunkte wurde erst post hoc festgelegt und die statistische Nachweiskraft ist bei der eingeschlossenen Patientenpopulation für kardiovaskuläre Endpunkte aufgrund der geringen Ereigniswahrscheinlichkeit sehr schwach. Aus diesen Gründen wurde von einer Darstellung der Kombinationsendpunkte im Dossier abgesehen.</p> <p>Sanofi folgt den Anmerkungen des IQWiG hier und stellt die Daten für den Endpunkt MACE im Anhang (siehe Tabelle 1) dar. Die Operationalisierung der Einzelkomponenten ist durch die</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verblindete Bewertung durch das unabhängige CEC in ihrem Ausmaß maximal gering verzerrt und die Kombination der Komponenten im Endpunkt MACE entspricht einer Standardkombination im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Sowohl für die Gesamt- als auch für die mST-Population zeigte sich in der Studie COMBO II kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 1).</p>	
S.78	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><u>Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</u></p>	<p><u>Patientengruppe a2)</u></p> <p><i>Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie</i></p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Endpunkte „zerebrale Blutung“ und „TIA“ wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Im Dossier und auch in der</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen zum Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz liegen im Dossier für die Gesamt- und die mST-Population vor, da es sich um einen a priori definierten Morbiditätsendpunkt handelt.</p> <p><u>Venöse thromboembolische Ereignisse und periphere arterielle Verschlusskrankheit</u></p> <p>Die Endpunkte „Venöse thromboembolische Ereignisse“ und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)“ waren laut Protokoll der Studie OUTCOMES als „Kardiovaskuläre Ereignisse von Interesse (andere als die Wirksamkeitsendpunkte)“ unter „Andere Endpunkte“ definiert.</p> <p>Auswertungen zu thromboembolischen Ereignissen, welche gemäß Definition im Studienprotokoll tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien umfassten, liegen im Dossier für die Gesamt- und die mST-Population vor. In beiden Fällen zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil, der jedoch aufgrund der geringen Ereigniszahlen keine statistische Signifikanz erreicht. Somit konnte</p>	<p>schriftlichen Stellungnahme<sup>34</sup> lagen ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population vor. Der Endpunkt „venöse thromboembolische Ereignisse“ besteht aus den Einzelkomponenten „tiefe Venenthrombosen“ und „Lungenembolie“. Bei 0,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 0,7 % im Kontrollarm traten venöse thromboembolische Ereignisse<sup>35</sup> auf, jedoch liegen für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes keine verwertbaren Daten im Dossier vor. Auch in der schriftlichen Stellungnahme<sup>34</sup> wurden ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population für diese Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Der kombinierte Endpunkt „periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)“ setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten „periphere Revaskularisierung der unteren Extremitäten“ und „kritische Extremitätenischämie“. Im Dossier lagen für die Einzelkomponenten keine verwertbaren Daten vor. Ferner wurden in der schriftlichen Stellungnahme<sup>34</sup> ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population eingereicht.</p>

<sup>34</sup> Siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>35</sup> Siehe Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D, Seite 134).

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse im Dossier kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Auch Auswertungen zur pAVK, welche gemäß Definition im Studienprotokoll klinisch signifikante Komplikationen oder Maßnahmen, die im Zusammenhang mit peripheren arteriellen Erkrankungen (wie z. B. kritische Extremitätenischämie, Amputation, periphere Revaskularisierung) stehen, liegen im Dossier für die Gesamt- und die mST-Population vor. Teilauswertungen zu den einzelnen Ereignissen dieses Endpunktes erfolgten in der Studie nicht.</p> <p>Eine separate Darstellung der einzelnen Ereigniskategorien, die als zum Erreichen der Endpunkte „Venöse thromboembolische Ereignisse“ (Tabelle 2) und „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ (Tabelle 3) in der Gesamtpopulation führten, findet sich im Anhang b der Stellungnahme. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Auftreten tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien. Es zeigten sich auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Auftreten kritischer Extremitätenischämien. Revaskularisierungen der peripheren unteren Extremitäten führten jedoch im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger als im Alirocumab-Arm zum Erreichen</p>	<p><u>Patientenpopulation b2)</u></p> <p><i>Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie</i></p> <p>Für den Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Endpunkte lagen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Patientenpopulation vor (analog Patientenpopulation a2).</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Endpunktes pAVK (POR [95 % KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p=0,0063).</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die dargestellten Daten zu den Endpunkten venöse thromboembolische Ereignisse und kritische Extremitätenischämie nicht verwertbar seien. (siehe Tabelle 32 der IQWiG-Nutzenbewertung). Diese Auffassung teilt Sanofi nicht. Alle eingeschlossenen Ereignisse sind patientenrelevant. Sie unterliegen dem gleichen Verzerrungspotenzial und sind in der Kombination nicht mehrfach in die Erfassung eingegangen. Die Kombination dieser Ereignisse in den Endpunkten thromboembolische Ereignisse bzw. pAVK ist nach Ansicht von Sanofi weiterhin ein patientenrelevanter Endpunkt und für die Ableitung eines Zusatznutzens verwertbar.</p> <p><u>Zerebrale Blutungen und transiente ischämische Attacken</u></p> <p>Das IQWiG merkt auch an, dass für die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte „Transitorische ischämische Attacken“ und „Zerebrale Blutungen“ keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden sind.</p> <p>Zerebrale Blutungen und transiente ischämische Attacken (TIA) waren keine a priori definierten Morbiditätsendpunkte und wurden</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht im Rahmen der Wirksamkeit anhand der ITT-Population erhoben. Ereignisse dieser Kategorien wurden als unerwünschte Ereignisse erfasst und gemäß MedDRA-Nomenklatur post hoc zugeordnet. Aufgrund der Vielzahl der a priori festgelegten kardiovaskulären Morbiditätsendpunkte wurden für die mST-Population keine post hoc-Auswertungen zu diesen Ereignissen vorgenommen.</p> <p>Die vom IQWiG kommentierten Ereignisse sind als spezielle kardiovaskuläre Sicherheitsendpunkte im Anhang b dargestellt (siehe Tabelle 4). Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich sowohl für das Auftreten zerebraler Blutungen als auch transienter ischämischer Attacken kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Sanofi weist an dieser Stelle erneut darauf hin, dass die Daten der Gesamtpopulation als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet werden. In den Studien OUTCOMES und COMBO II konnte im Dossier in den Untersuchungen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit einheitlich gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Patienten mit maximal verträglicher Statin-Vortherapie (mST-Population) auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.</p> <p>Aufgrund der geringen kardiovaskulären Ereignisrate schloss die Studie OUTCOMES für einen statistisch signifikanten Nachweis ein großes Patientenkollektiv ein. Die mST-Population umfasst lediglich</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	46,4 % der gesamten Studienpopulation. Die statistische Nachweiskraft der Studien bei alleiniger Betrachtung der mST-Teilpopulation ist daher stark gemindert. Zur Zusatznutzenableitung wurden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.	
S.41-42	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ und alle diesen Endpunkt beinhaltende Kombinationen nicht in seine Bewertung ein und begründet dieses Vorgehen damit, dass es nicht nachvollziehbar sei inwieweit dieser Eingriff dringend indiziert gewesen sei.</p> <p><i>„2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Morbidität</i></p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>kombinierter Endpunkt „KHK-bedingte Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und</i></li> </ul>	Der kombinierte Endpunkt „periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)“ setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten „periphere Revaskularisierung der unteren Extremitäten“ und „kritische Extremitätenischämie“. Im Dossier lagen für die Einzelkomponenten keine verwertbaren Daten vor. Ferner wurden in der schriftlichen Stellungnahme <sup>34</sup> ausschließlich Daten für die Gesamtpopulation und keine Daten für die mST-Population eingereicht.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>ischämiebedingte koronare Revaskularisierung“: nicht eingeschlossen</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• ischämiebedingte koronare Revaskularisierung: nicht eingeschlossen</i></li> </ul> <p><i>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.</i></p> <p><i>Anhand der vom pU vorgelegten Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, inwiefern die Koronarrevaskularisationen dringend indiziert waren.“</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Sanofi folgt dem Vorgehen des IQWiG hier nicht.</p> <p>Aus den vorliegenden Studienunterlagen geht hervor, dass eine koronare Revaskularisierung, die durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder koronararterielle Bypassoperationen (CABG) herbeigeführt wurde, im Studienverlauf nur unter einer der folgenden prädefinierten Bedingungen zulässig war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es musste eine akute Ischämie vorliegen (akutes Koronarsyndrom; ACS)</li> <li>• es musste eine neue oder fortschreitende, chronische Ischämie vorliegen, die nicht schon zur Zeit der Randomisierung bestand bzw. zu der zu Randomisierung kein Hinweis auf eine Progression vorlag (neu/progressiv) und welche nicht im Zusammenhang mit einem ACS steht. Sie musste bewiesen sein durch neue oder fortschreitende Symptome (Angina oder ein Äquivalent) oder durch neue oder progressive Abnormalien bei Funktionstests (z. B. Stresstest, Bildgebung)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auch andere Gründe, die nicht durch ein ACS-Ereignis oder eine neue oder fortschreitende chronische Ischämie ausgelöst wurden, waren zulässig</li> </ul> <p>Sanofi erachtet Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen als einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Die Revaskularisierung dient der Verminderung der Ischämie-bedingten Symptomatik (z. B. Ischämie-bedingten Brustschmerzen), die infolge einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit beim Patienten eintritt. Zudem verbessert die Revaskularisierung die Krankheitsprognose beispielsweise durch die Vermeidung von Kardiomyopathien oder Myokardinfarkten. Langfristig kommt es zur Verlängerung des Überlebens, welches die unmittelbare Patientenrelevanz widerspiegelt.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass Revaskularisierungen, die wie jegliche medizinischen Eingriffe mit Risiken für den Patienten einhergehen, nur in medizinisch indizierten Situationen angeordnet und durchgeführt werden. Aufgrund der subjektiven Entscheidungshoheit des Arztes für den Eingriff ist es trotzdem</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich, dass ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vorliegt.</p> <p>Die Patientenrelevanz ist aus Sicht von Sanofi jedoch für den Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen“ unstrittig.</p> <p>Im Falle einer erhöhten Verzerrung sollten in den doppelblinden Studien OUTCOMES und COMBO II jedoch beide Behandlungsarme gleichermaßen betroffen sein.</p> <p>Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial darf nicht zum Ausschluss des kardiovaskulären Endpunkts „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen“ sowie aller diesen beinhaltenden Kombinationsendpunkte führen.</p>	
S.42	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p>„2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte</p> <p>[...]</p> <p>Morbidität</p> <p>[...]</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt“</i></li> </ul> <p><i>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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Sanofi folgt dem IQWiG in seiner Einschätzung nicht, dass die Reduktion der LDL-C-Konzentration kein patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p>Sowohl die Erweiterung des Anwendungsgebiets zu Evolocumab, welche in ihrem Wortlaut durch die EMA geprüft und bestätigt und durch die europäische Kommission beschlossen wurde, als auch die durch das CHMP ausgesprochene <i>Positive Opinion</i> für die analog erfolgende Erweiterung des Anwendungsgebietes zu dem hier neu zu bewertenden Wirkstoff Alirocumab bestätigen, dass die Senkung des kardiovaskulären Risikos eine Folgeerscheinung der Verringerung der LDL-C-Werte ist.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet [...]“ [15]</i></p> <p><i>„Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk <b>by</b> lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors” [4]</i></p> <p>Die Anerkennung einer kardiovaskulären Risikoreduktion durch eine substanzunabhängige LDL-C-Reduktion durch die Zulassungsbehörden liegt somit vor.</p> <p>Zudem ist zu beachten, dass die Fragestellung der Studie COMBO II die LDL-C-Senkung durch Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib und nicht die Untersuchung kardiovaskulärer Ereignisse betrifft. Zwar wurden kardiovaskuläre Ereignisse im Rahmen der Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erfasst und ausgewertet, die Studiengröße war jedoch nicht darauf ausgelegt, statistisch signifikante Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte zu zeigen. Aus diesem Grund ist die Einbeziehung des Endpunkts „Änderung der LDL-C-Konzentration“ zumindest für die Studie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COMBO II als Surrogat für die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse sinnvoll.</p> <p>Das IQWiG qualifiziert auch im vorliegenden Dossier das LDL-C als einen nicht patientenrelevanten Surrogatendpunkt. Diese Einschätzung ist nicht gerechtfertigt und widerspricht klar der vorliegenden wissenschaftlichen Datenlage und der internationalen Expertenmeinung. Die kausale Rolle des LDL-C bei der Entstehung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) ist eindeutig belegt [20]. Metaanalysen von über 200 prospektiven Kohortenstudien, Mendelische Randomisationsstudien und randomisierte kontrollierte Studien (RCT) in die mehr als 2 Millionen Patienten mit über 20 Millionen Patientenjahren eingeschlossen wurden und in denen über 150.000 kardiovaskuläre Endpunkte auftraten, zeigen einen klaren, reproduzierbaren, dosisabhängigen, log-linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Exposition und ASCVD-Risiko. Sowohl Randomisationsstudien als auch RCT zeigen zweifelsfrei, dass jeder Mechanismus, der zu einer Senkung des LDL-C führt, das ASCVD-Risiko reduziert. Dies gilt sowohl für eine genetisch- als auch für eine pharmakologisch-bedingte LDL-C-Senkung. [20]</p> <p>Die internationalen Zulassungsbehörden bestätigen die sichere Kausalität des LDL-C, indem sie im Label von Arzneimitteln, die</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C senken und in Studien, die eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt haben, das Wording „<b>by</b> reducing LDL-C“ wählen [5, 15]. Das Ausmaß der durch LDL-C-Senkung erreichbaren kardiovaskulären Risikoreduktion hängt wesentlich von der Dauer und vom absoluten Ausmaß der LDL-C-Senkung ab [20].</p> <p>In einer im vergangenen Jahr publizierten Metaanalyse untersuchen Navarese et al. den Zusammenhang zwischen Baseline LDL-C-Level und Mortalität [21]. Die Metaanalyse wurde nach der von der Cochrane Collaboration empfohlenen Methodik durchgeführt. In 34 RCT erhielten 136.299 Patienten eine intensivierete LDL-C Senkung verglichen mit 133.989 Patienten, die nicht intensiviert behandelt wurden. Die Gesamtmortalität war in der Gruppe, die mit einer intensivierten LDL-C Senkung behandelt wurden statistisch signifikant niedriger. Die Metaanalyse belegt erneut den bekannten und gesicherten Zusammenhang zwischen einer intensivierten LDL-C-Senkung und der Reduktion patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte wie Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse und Revaskularisierung. Bei den genannten Morbiditätsendpunkten profitierten auch Patienten von einer intensivierten LDL-C-Senkung, die zu Studienbeginn bereits vergleichsweise gut kontrollierte LDL-C-Werte unter 100 mg/dl hatten. Hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtmortalität profitieren Patienten von einer intensivierten LDL-C Senkung am meisten, wenn sie zu Studienbeginn LDL-C-Werte über 100 mg/dl hatten. [21]</p> <p>Differenziert man die Ausgangswerte des LDL-C vor intensivierter Senkung in verschiedene Kategorien (<i>Cholesterol Treatment Trialists Kategorien</i>) so zeigt sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Mortalitätssenkung mit dem LDL-C-Ausgangswert.</p> <p>Das Ergebnis der Metaanalyse sowie die OUTCOMES Studie belegen zweifelsfrei, dass eine intensiverte LDL-C-Senkung zu einer Reduktion patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte und bei ausreichend langer Dauer und ausreichend stark ausgeprägter Senkung auch zu einer Verminderung der Mortalität führt.</p>	
S.43	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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</i></p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei beiden untersuchten Patientenpopulationen der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund</p>

<p><i>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.“</i></p> <p>Das IQWiG zieht zur Bewertung der im Dossier zur Neubewertung dargestellten Daten lediglich „allergische Ereignisse“ und „lokale Reaktionen an der Injektionsstelle“ der im Dossier dargestellten spezifischen UEs heran. Da die Studie <b>OUTCOMES</b> zur Neubewertung des Wirkstoffs Alirocumab als maßgeblich erachtet wird, folgt Sanofi dem Vorgehen hier nicht und sieht zudem die in Hinblick eines Diabetes mellitus definierten spezifischen UEs als relevant an.</p> <p>Seit es Hinweise darauf gibt, dass Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und somit ein Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus oder das Auftreten von Hyperglykämien sein können [7], ist seitens der Zulassungsbehörden die Erhebung diabetischer Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsanalysen zulassungsrelevanter Studien lipidmodifizierender Therapien empfohlen. Ein eintretender Diabetes mellitus erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und ist daher in der Behandlung der Hypercholesterinämie von besonderem Interesse. In der Studie OUTCOMES konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko diabetische Komplikationen zu erleiden oder einen Diabetes mellitus neu zu entwickeln im Behandlungsarm nicht erhöht, sondern sogar statistisch signifikant verringert ist.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>„Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: RR [95 %-KI]: 0,89 [0,81; 0,97]; p=0,0085</li> </ul>	<p>keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES für beide Patientengruppen getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen wurden die Ergebnisse im Beschluss dargestellt:</p> <p>Patientenpopulation a2)</p> <p>Nebenwirkungen konnten unter Alirocumab statistisch signifikant weniger SUEs, aber mehr lokale Reaktionen an der Einstichstelle im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden. Hinsichtlich der Therapieabbrüche ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Patientenpopulation b2)</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
--	--

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mST<sup>36</sup>: RR [95 %-KI]: 0,85 [0,75; 0,98]; p=0,0203)</li> </ul> <p>„Neuer Diabetes mellitus“:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: RR [95 %-KI]: 0,89 [0,80; 0,99]; p=0,0253</li> <li>• mST: RR [95 %-KI]: 0,82 [0,70; 0,95]; p=0,0092)</li> </ul> <p>Aufgrund der vorliegenden Patientenrelevanz und den statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe erachtet Sanofi die spezifischen UEs „Diabetes mellitus oder diabetische Komplikationen“ und „Neuer Diabetes mellitus“ als maßgeblich für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab und leitet (wie bereits im Dossier dargestellt) aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.</p>	
<b>Subgruppenanalysen</b>		

<sup>36</sup> mST: Patienten mit maximaler bzw. maximal-tolerierter Statin-Vortherapie

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.44	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“</i> (S.44; inhaltlich ähnlich auch auf S.26/27 kommentiert)</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Gemäß Dossiervorlage sollen, soweit sinnvoll, die Studienergebnisse hinsichtlich der potentiellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte untersucht werden. Diese</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenanalysen wurden in Modul 4 D für die Studie COMBO II für die Morbiditätspunkte „Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ und „Anteil der Patienten mit LDL-C &lt;70 mg/dl“ sowie jeweils für die Gesamtraten der Auswertungen zu UE, SUE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und UE mit Todesfolge vorgelegt. Diese Analysen ergaben lediglich in einem Fall einen Interaktions-p-Wert &lt; 0,05, so dass für keines der untersuchten Merkmale von einer relevanten Effektmodifikation auszugehen ist.</p> <p>Die Durchführung weiterer Subgruppenanalysen für UE auf SOC- und PT-Ebene bietet keinerlei zusätzlichen Erkenntnisgewinn. Aufgrund der Problematik des multiplen Testens ist vielmehr davon auszugehen, dass es zu Zufallsbefunden ohne klinische Relevanz kommt. Die Durchführung von Subgruppenanalysen für spezifische UE ist somit nicht als sinnvoll anzusehen. Das Fehlen der besagten Subgruppenanalysen steht der Bewertung des Zusatznutzens nicht entgegen und stellt folglich keine inhaltliche Unvollständigkeit dar.</p>	<p>Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.44	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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 (<math>p</math>-Wert &lt; 0,05) wird angegeben.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In den Subgruppenauswertungen wurde bei der Analyse von stetigen Variablen (z.B. LDL-C Veränderung zu Baseline) das primäre gemischte Model mit wiederholten Messungen (MMRM) erweitert um die Interaktionsterme „treatment-by-subgroup“, „subgroup-by-time point“, „treatment-by subgroup-by time point“ sowie den Subgruppenfaktor „subgroup“. Der zum Interaktionsterm „treatment-by-subgroup-by time point“ assoziierte p-Wert wurde zur Überprüfung einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe herangezogen.</p> <p>Bei den Subgruppenauswertungen von binären Variablen (z.B. UE-, Responder-Analysen) wurden logistische Regressionsmodelle</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>(unter Verwendung der SAS Prozedur PROC LOGISTIC ) verwendet.</p> <p>Die Modelle enthielten den Interaktionsterm „treatment-by-subgroup“. Der dazu assoziierte p-Wert wurde zur Überprüfung einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe herangezogen.</p>		Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.																							
<b>Kosten</b>																									
S.50-51	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“ (s.50)</i></p> <p><i>„Bei Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg, Gemfibrozil und Fenofibrat, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht korrekt.“ (S.51)</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>	<p>Folgende Packungsgrößen wurden für die Kostenberechnungen herangezogen:</p> <table border="1" data-bbox="1200 1002 2096 1345"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Packungsgröße</th> <th>Kosten (Apotheke nabgabepreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alirocumab 75 mg</td> <td>6 FP</td> <td>1.748,79 €</td> <td>1,77 €</td> <td>0,00 €</td> <td>1.747,02 €</td> </tr> <tr> <td>Alirocumab 150 mg</td> <td>6 FP</td> <td>1.748,79 €</td> <td>1,77 €</td> <td>0,00 €</td> <td>1.747,02 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Alirocumab 75 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €	Alirocumab 150 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																				
Alirocumab 75 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €																				
Alirocumab 150 mg	6 FP	1.748,79 €	1,77 €	0,00 €	1.747,02 €																				

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Eine hohe Anzahl von Packungen mit 100 Tabletten der genannten Dosierungen ziehen aufgrund der Preisstellung zusätzliche Mehrkosten pro Packung für den Patienten nach sich. Für die Packungen ohne Mehrkosten zahlen die Hersteller aufgrund vorgenommener Preisabsenkungen und der Festbetragsfestsetzung aktuell gemäß Lauer-Taxe Information keinen Herstellerrabatt an die Krankenkassen.</p> <p>Für die verwendete 98er Packung eines Anbieters entstehen keine Mehrkosten für den Patienten/die Patientin und die Krankenkassen erhalten einen Herstellerrabatt, der die Kosten für das Arzneimittel reduziert. Aus Sicht von Sanofi ist damit die gegenüber der 100er Packung wirtschaftlichere Packung verwendet worden.</p> <p>Die Kritik des IQWiG zur Nicht-Berücksichtigung des Herstellerrabattes für die festbetragsgeregelten Atorvastatin 80 mg, Rosuvastatin 40 mg, Gemfibrozil und Fenofibrat steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des GBA Kapitel 5, § 9 (7):</p> <p><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln.“<sup>2</sup> Die Angabe der Kosten</i></p>	Bezafibrat <sup>37</sup> 200 mg	100 FTA	19,03 €	1,77 €	0,64 €	16,62 €	
		Bezafibrat <sup>37</sup> 400 mg	100 RET	28,92 €	1,77 €	1,42 €	25,73 €	
		Colesevelam 625 mg	180 FTA	205,31 €	1,77 €	10,76 €	192,78 €	
		Colestyramin <sup>37</sup> 4g	400 GSE	53,05 €	1,77 €	3,33 €	47,95 €	
		Ezetimib 10 mg	100 TAB	45,77 €	1,77 €	1,65 €	42,35 €	
		Simvastatin <sup>37</sup> 40 mg	100 FTA	23,97 €	1,77 €	1,03 €	21,17 €	
		Simvastatin <sup>37</sup> 80 mg	100 FTA	37,73 €	1,77 €	2,12 €	33,84 €	
		<p>Abkürzungen: FP = Fertippen; FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; REK = Retard-Kapseln; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten.</p>						

<sup>37</sup> Festbetrag Stufe II.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. <sup>3</sup> Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“</i></p> <p><a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf</a></p> <p>Für Atorvastatin 80 mg zeigt ein Auszug aus der Lauer-Taxe, dass für die verwendete Handelsform ein Herstellerrabatt von 2.09 € an die GKV erstattet wird (Lauer-Taxe: Atorvastatin 80 mg, Stand 15.02.2019). Dieser wurde zur Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechend berücksichtigt.</p> <p>Für Rosuvastatin 40mg wurden als Herstellerrabatt 2.30 € abgezogen, die gemäß Lauer-Taxe tatsächlich an die GKV erstattet werden (Lauer-Taxe: Rosuvastatin 40 mg, Stand 15.02.2019).</p> <p>Bei Gemfibrozil (Lauer-Taxe: Gemfibrozil, Stand 15.02.2019) und Fenofibrat 250mg (Lauer-Taxe: Fenofibrat 250 mg, Stand 15.02.2019) werden gemäß Lauer-Taxe von keinem Anbieter aktuell Herstellerrabatte an die GKV erstattet. Dementsprechend</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	wurde dies bei der Abbildung der den GKV tatsächlich entstehenden Kosten nicht berücksichtigt.											
S.51	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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. [...] Die Arzneimittelkosten für den Wirkstoff Colestyramin sind unterschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG zieht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für den Wirkstoff Colestyramin die Darreichungsform des losen Granulats heran. Wir nehmen an, dass hiermit das Vasosan-Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von Dr. Felgenträger &amp; Co. Pharma GmbH gemeint ist (PZN: 4086688 oder 4086694). Beide Packungen enthalten jeweils 400 g Granulat, was laut Fachinformation 295,28 g (73,82 g Colestyramin je 100 g</p>	<p>Es werden folgende <b>Jahrestherapiekosten</b> dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="1200 687 2072 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="1200 687 1637 730">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1637 687 2072 730">Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1200 730 2072 874">„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:</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1200 874 2072 1043">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.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1200 1043 1637 1187">Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien<sup>38</sup></td> <td data-bbox="1637 1043 2072 1187">7.647,69 € - 10.194,00 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1200 1187 2072 1294">Zweckmäßige Vergleichstherapie: - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> </tbody> </table>	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 <sup>38</sup>	7.647,69 € - 10.194,00 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie: - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
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 <sup>38</sup>	7.647,69 € - 10.194,00 €											
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung												

<sup>38</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab + 40 mg Simvastatin bis Alirocumab + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p>Granulat) des Wirkstoffes Colestyramin entspricht [22, 23]. Eine Dosis entspricht sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie 4 g bis 24 g Colestyramin. Dementsprechend kann eine Dose Vasosan rechnerisch für 12,3 Dosen (= 295,28 g / 24 g) bis 73,82 Dosen (= 295,28 g / 4 g) verwendet werden. Allerdings findet sich in der Fachinformation unter „6.3 Dauer der Haltbarkeit“ der Hinweis, dass der Inhalt der Dose nach Anbruch lediglich 8 Wochen verwendbar ist. Das führt dazu, dass die 73,82 Dosen bei einer Dosierung von 4 g pro Tag nicht ausgeschöpft werden können, sondern nach 56 Tagen (8 Wochen x 7 Tage) der restliche Inhalt der Dose verworfen werden müsste.</p> <p>Daher würde die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für die 4 g Dosierung bei 314,54 € (= 365 / 56 x (53,05 € - 2,89 € - 1,77 €)) liegen. Für die Obergrenze mit 24 g je Dosis ergeben sich Jahrestherapiekosten von 1.435,73 € (= 365 / 12,3 x (53,05 € - 2,89 € - 1,77 €)).</p>	Lipidsenkende medikamentöse Therapie <sup>39</sup>	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 <sup>40</sup>	7.570,42 € - 10.252,48 €
		Zweckmäßige Vergleichstherapie: - andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
		Lipidsenkende medikamentöse Therapie <sup>41</sup>	93,91€ - 2.736,41 €“

<sup>39</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 40 mg Simvastatin bis 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>40</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (Monotherapie) bis Alirocumab + 600 mg Bezafibrat + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib

<sup>41</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: 400 mg Bezafibrat bis 4,375 g Colesevelam.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit ergeben sich durch das lose Granulat höhere Jahrestherapiekosten als die im Dossier beschriebenen 219,95 € bis 1.319,69 €	
S.51	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für die Fragestellung 2 als Obergrenze Colesevelam mit 6 Tabletten zu berücksichtigen ist, da es sich um eine Kombinationstherapie handelt. Der G-BA legt in seinen</p>	Siehe Tabelle zum Punkt <b>Jahrestherapiekosten</b> Seite 115.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tragenden Gründen für das Verfahren zu Evolocumab (Tragende Gründe Evo, D-345) jedoch als Obergrenze Evolocumab mit 7 Tabletten Colesevelam fest (siehe S. 20 Tragende Gründe Evolocumab).</p> <p>Der Begriff der Kombinationstherapie bezieht sich in diesem Fall auf eine zusätzliche Statingabe. Eine Monotherapie von Colesevelam erfolgt ohne Gabe von Statinen, aber möglicherweise mit weiteren lipidsenkenden Mitteln (z.B. Ezetimib). Entsprechendes gilt laut G-BA auch für die Dosierung von Colesevelam in der zVT.</p>	
S.51-52	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>	Siehe Tabelle zum Punkt <b>Jahrestherapiekosten</b> Seite 115.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Ausführung zur zVT für Fragestellung 2 vertauscht das IQWiG unserer Meinung nach die Wörter Mono- und Kombinationstherapie. Sanofi hat nämlich in der Tat die Kosten der Monotherapie (7 Tabletten) dargestellt, was das IQWiG, wie zuvor beschrieben, kritisiert hat.	
<b>Patientenzahlen</b>		
S.35	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Die Angaben des pU zu Fragestellung 3 werden im Folgenden nicht weiter kommentiert.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der vorliegenden Neubewertung zum Wirkstoff Alirocumab liegen keine neuen klinischen Daten für Patienten im Teilanwendungsgebiet D3 (Patienten, bei denen medikamentöse [außer Evolocumab] und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) vor. Ein Zusatznutzens von D3 ist im Rahmen der eingereichten Dossiers vom 31.10.2018 daher nicht belegt. Nichtsdestotrotz liegen neue epidemiologische Erkenntnisse vor, die eine Aktualisierung der derzeit vom G-BA für dieses</p>	Die Patientengruppe, die mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilanwendungsgebiet veröffentlichten Patientenzahlen notwendig machen.</p> <p>Sanofi erachtet die Patientenzahlen im Teilanwendungsgebiet D3 in den aktuellen Beschlüssen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht sachgerecht. Nach Auffassung von Sanofi beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) im Teilanwendungsgebiet D3 15.058 – 52.411 Patienten. Eine ausführliche Erläuterung zur Herleitung findet sich im Nutzendossier zur Neubewertung von Alirocumab in Modul3 Abschnitt 3.2.4 „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“.</p>	
S.49	<p><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„In der Nutzenbewertung wird kein Zusatznutzen festgestellt, somit entfällt die Bewertung der Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab wie folgt bewertet:</p> <p>c) <u>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:</u></p> <p>a1) <u>Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sanofi folgt der Einschätzung des IQWiG hier nicht. Die Daten der Studie OUTCOMES belegen einen Zusatznutzen für Alirocumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Bewertung der Zielpopulation der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist somit relevant.</p> <p>Im Teilanwendungsgebiet D1 sieht Sanofi einen beträchtlichen Zusatznutzen für 116.025 GKV-versicherte Sekundärpräventionspatienten (versorgungsrelevante Zielpopulation). Der Zusatznutzen wurde im Rahmen der Studie OUTCOMES insbesondere für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS-Patienten; ca. 61.730 - 82.306 G-KV-Versicherte) belegt. Eine ausführliche Erläuterung zur Herleitung findet sich im Nutzendossier zur Neubewertung von Alirocumab in Modul3 Abschnitt 3.2.5 „Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“.</p>	<p><u>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:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a2) <u>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:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) <u>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:</u></p> <p>b1) <u>Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer)</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>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:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Referenzliste zur Stellungnahme

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V - Alirocumab. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3539/2018-10-04\\_AM-RL-XII\\_Alirocumab-erneute-NB.pdf](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 (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 720 Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 07.02.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab-D-409.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab-D-409.pdf).
3. Sanofi (2012): EFC11570 2011-005698-21 ( EudraCT Number ) U1111-1127-4323 ( Other Identifier: UTN ) - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ClinicalTrials.gov (NCT01663402). Stand des Eintrags: 14.02.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01663402>
4. European Medicines Agency (EMA) (2019): EMA/CHMP/44606/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Summary of opinion (post authorisation): Praluent (alirocumab).
5. Sanofi (2015): Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. (2018): Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine; 379(22):2097-107.
7. Hexal (2011): Atorvastatin HEXAL 80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Medical Valley (2015): ROSUVASTATIN AXIROMED 40 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. MSD (2015): SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Ezetrol 10 mg Tablets [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/25/2154486/O288c3e07995f45c78ed8e999d0d70d7e.pdf>.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2018): Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie), Nr. 636, A18-19, Version 1.0, Stand: 12.06.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Evolocumab/Evolocumab-EN.pdf>.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. The New England journal of medicine; 372(25):2387-97.
13. MSD (2002): EZETROL® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. MSD (2016): SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Ezetrol 10 mg Tablets [Zugriff: 11.02.2019]. URL:

<https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/03/29/2154486/Oba057ddae64a4c4d9fe84a0135280648.pdf>.

15. AMGEN (2015): Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 04.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 Ordnungsweise 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. [Zugriff: 11.02.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2017-11-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 30.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf).
19. Sanofi (2013): ODYSSEY Outcomes - Clinical Study Protocol v4.0 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - VERTRAULICH.
20. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. (2017): Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J; 38(32):2459-72.
21. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. (2018): Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama; 319(15):1566-79.
22. Dr. Felgenträger (1998): Vasosan®P Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 02.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Dr. Felgenträger (1998): Vasosan®S Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: Februar 2015 [Zugriff: 02.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

## **Anhang**

### Nachtrag zu schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE) in der Studie COMBO II

Tabelle 1 Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)<sup>d</sup> in der Safety-Population der Studie COMBO II

COMBO II	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt	241	8 (3,3)	479	23 (4,8)	1,45 [0,65; 3, 23]; -
mST	140	4 (2,9)	262	14 (5,3)	1,816 [0,598; 5,518]; 0,2925

<sup>a</sup>Kontrolle: COMBO II – Ezetimib (10 mg q.d.) + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT  
<sup>b</sup>Alirocumab: COMBO II – Alirocumab + Statin-basierte Hintergrundtherapie ± andere LMT  
 Statistik:  
<sup>c</sup>HR und p-Wert wurden mittels Cox-Model berechnet  
<sup>d</sup>MACE ist ein Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris  
 HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*); mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum

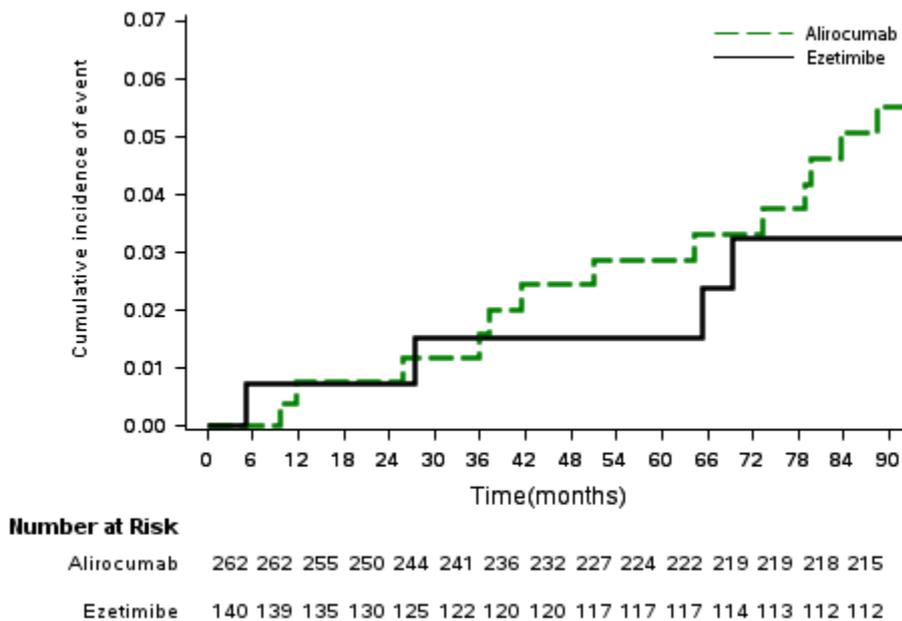


Abbildung 4-1: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der mST-Population der Studie COMBO II; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

In der Studie COMBO II zeigte die post hoc Ereigniszeitanalyse zum Kombinationsendpunkt MACE sowohl in der Gesamt- als auch in der mST-Population keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

## Nachtrag zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) – RCT

### Operationalisierung

Im Protokoll der Studie OUTCOMES waren a priori die neben den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten unter „Andere Endpunkte“ auch die Erfassung „Kardiovaskulärer Ereignisse von Interesse (andere als die Wirksamkeitsendpunkte)“ definiert. Dazu sollten klinisch signifikante Komplikationen oder Maßnahmen (die zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht geplant waren), die im Zusammenhang mit peripheren arteriellen Erkrankungen (wie z. B. kritische Extremitätenischämie, Amputation, periphere Revaskularisierung) sowie venösen thromboembolischen Ereignissen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) stehen, auf den Fallberichten erfasst werden.

### Ergebnisdarstellung

#### Venöse thromboembolische Ereignisse

Für die Studie OUTCOMES wurde neben Gesamtauswertung zum Endpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“ auch das jeweils erste auftretende Ereignis, das zur Erreichung des Endpunkts führte, analysiert. Zwischen den Behandlungsarmen traten tiefe Venenthrombosen (POR [95 %-KI]: 0,61 [0,34; 1,07]; p=0,0829) und Lungenembolien (POR [95 %-KI]: 0,64 [0,35; 1,19]; p=0,1594) gleich häufig als erstes Ereignis im Endpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“ auf.

Tabelle 2: Ergebnisse zum kardiovaskulären Morbiditätsendpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“ in der ITT-Population der Studie OUTCOMES

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>Venöse thromboembolische Ereignisse (Tiefe Venenthrombosen + Lungenembolien)</b>					
gesamt	9462	55 (0,6)	9462	37 (0,4)	0,67 [0,44; 1,01]; 0,0556
<b>Erstes Ereignis im kombinierten Endpunkt „Venöse thromboembolische Ereignisse“</b>					
Tiefe Venenthrombose					
gesamt	9462	30 (0,3)	9462	18 (0,2)	0,61 [0,34; 1,07]; 0,0829
Lungenembolie					
gesamt	9462	25 (0,3)	9462	16 (0,2)	0,64 [0,35; 1,19]; 0,1594
Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie					
gesamt	9462	0	9462	3 (8,1)	7,39 [0,77; 71,06]; 0,0832
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT					
<sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT					
<sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)					

<sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
 HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; POR: Peto Odds Ratio

**Periphere arterielle Verschlusskrankheit**

Für die Studie OUTCOMES wurde neben Gesamtauswertung zum Endpunkt „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ auch das jeweils erste auftretende Ereignis, das zur Erreichung des Endpunkts führte, analysiert.

In den Behandlungsarmen war das Auftreten kritischer Extremitätenischämien (POR [95 %-KI]: 0,82 [0,53; 1,27]; p=0,3760) als erstes Ereignis im Endpunkt „pAVK“ gleich häufig. Revaskularisierungen der peripheren unteren Extremitäten wurden jedoch im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger durchgeführt als im Alirocumab-Arm (POR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,88]; p=0,0063).

Tabelle 3: Ergebnisse zum kardiovaskulären Morbiditätsendpunkt „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“ in der ITT-Population der Studie OUTCOMES

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>											
	N	n (%)	N	n (%)	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>											
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>																
gesamt	9462	145 (1,5)	9462	101 (1,1)	0,69 [0,54; 0,89]; 0,0042											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Kontrolle<sup>a</sup></th> <th colspan="2">Alirocumab<sup>b</sup></th> <th>Alirocumab<sup>b</sup> vs. Kontrolle<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>POR [95 %-KI]; p-Wert</th> </tr> </thead> </table>							Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	N	n (%)	N	n (%)	POR [95 %-KI]; p-Wert
	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>											
	N	n (%)	N	n (%)	POR [95 %-KI]; p-Wert											
<b>Erstes Ereignis im kombinierten Endpunkt „Periphere arterielle Verschlusskrankheit“</b>																
Revaskularisierung der peripheren unteren Extremitäten																
gesamt	9462	95 (1,0)	9462	61 (0,7)	0,64 [0,47; 0,88]; 0,0063											
Kritische Extremitätenischämie																
gesamt	9462	45 (0,5)	9462	37 (0,4)	0,82 [0,53; 1,27]; 0,3760											
Revaskularisierung der peripheren unteren Extremitäten/Kritische Extremitätenischämie																
gesamt	9462	5 (3,4)	9462	3 (3,0)	0,61 [0,15; 2,43]; 0,4794											
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensiviertete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensiviertete Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; POR: Peto Odds Ratio; TIA: Transiente ischämische Attacke																

**Spezielle kardiovaskuläre Sicherheitsendpunkte**

Zerebrale Blutungen und transiente ischämische Attacken waren keine a priori definierten Morbiditätsendpunkte. Ereignisse dieser Kategorien wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst und gemäß MedDRA-Nomenklatur zugeordnet. Die genannten Ereignisse sind nachstehend als zusätzliche Sicherheitsanalysen aufgeführt.

Tabelle 4: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie kardiovaskuläre Sicherheit in der Safety-Population der Studie OUTCOMES

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Zerebrale Blutungen</b>					
gesamt	9443	16 (0,2)	9451	9 (<0,1)	0,57 [0,26; 1,25]; 0,1606
<b>Transiente ischämische Attacke (TIA)</b>					
gesamt	9443	5 (<0,1)	9451	5 (<0,1)	0,999 [0,289; 3,452]; 0,9989
<sup>a</sup> Kontrolle: OUTCOMES – Placebo + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT <sup>b</sup> Alirocumab: OUTCOMES – Alirocumab + intensivierte Statin-basierte Hintergrundtherapie der Run-In-Phase ± andere LMT HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; mST: Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; POR: Peto Odds Ratio; TIA: Transiente ischämische Attacke					

**Nachtrag: Daten für das Teilanwendungsgebiet D2**

- *Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Ergänzende Daten zum Teilanwendungsgebiet D2**

*Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von  
Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Tabellenverzeichnis</u> .....	3
<u>Abbildungsverzeichnis</u> .....	4
<u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	6
<b>4</b> <u>Ergänzende Daten zum Teilanwendungsgebiet D2</u> .....	<b>8</b>
4.1 <u>Allgemeine Informationen</u> .....	8
4.2 <u>Methodik</u> .....	10
4.3 <u>Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen</u> .....	10
4.3.1 <u>Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u> .....	10
4.3.1.1 <u>Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u> .....	10
4.3.1.2 <u>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u> .....	10
4.3.1.2.1 <u>Studiendesign und Studienpopulationen</u> .....	10
4.3.1.2.2 <u>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</u> .....	13
4.3.1.3 <u>Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</u> .....	14
4.3.1.3.1 <u>Ergebnisse klinisch relevanter patientenrelevante Endpunkt aus RCT</u> ..	15
4.3.1.3.1.1 <u>Mortalität - RCT</u> .....	15
4.3.1.3.1.2 <u>Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) – RCT</u>	18
4.3.1.3.1.3 <u>Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte) – RCT</u> .....	25
4.3.1.3.1.4 <u>Morbidität: Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration– RCT</u> .....	31
4.3.1.3.1.5 <u>Sicherheit – RCT</u> .....	32
4.3.1.3.2 <u>Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien</u> .....	34
4.3.2 <u>Weitere Unterlagen</u> .....	36
4.4 <u>Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens</u> .....	37
4.4.1 <u>Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise</u> .....	37
4.4.2 <u>Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</u> .....	37
4.4.2.1 <u>Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statinintolerante Patienten)</u> .....	37
4.4.3 <u>Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</u> .....	43
4.5 <u>Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte</u> .....	44
4.5.1 <u>Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche</u> .....	44
4.5.2 <u>Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen</u> .....	44
4.5.3 <u>Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen</u> .....	44

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.5.4	<u>Verwendung von Surrogatendpunkten</u> .....	44
4.6	<u>Liste der eingeschlossenen Studien</u> .....	45
4.7	<u>Referenzliste</u> .....	46
<b><u>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</u></b> .....		<b>47</b>
<b><u>Anhang 4-G : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</u></b> .....		<b>48</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
<a href="#">Tabelle 4-1: Demographische Charakteristika der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline</a> .....	10
<a href="#">Tabelle 4-2: Krankheitsgeschichte &amp; Lipidparameter der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline</a> .....	11
<a href="#">Tabelle 4-3: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline</a> .....	12
<a href="#">Tabelle 4-4: Matrix der erhobenen Endpunkte in der Studie OUTCOMES mit dem zu bewertenden Arzneimittel</a> .....	14
<a href="#">Tabelle 4-5: Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)</a> .....	15
<a href="#">Tabelle 4-6: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)</a> .....	18
<a href="#">Tabelle 4-7: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)</a> .....	25
<a href="#">Tabelle 4-8: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidity – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)</a> .....	31
<a href="#">Tabelle 4-9: Unerwünschte Ereignisse für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (Safety-Population)</a> .....	32
<a href="#">Tabelle 4-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab für die Teilpopulation D2 (statinintolerante Patienten) anhand der Ergebnisse der Studie OUTCOMES<sup>a</sup></a> .....	38
<a href="#">Tabelle 4-11: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens</a> .....	43
<a href="#">Tabelle 4-12: Liste der zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) eingeschlossenen Studien</a> .....	45
<a href="#">Tabelle 4-13: Unerwünschte Ereignisse bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)</a> .....	48
<a href="#">Tabelle 4-14: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)</a> .....	61
<a href="#">Tabelle 4-15: UE, die bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES zum Studienabbruch führten, differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)</a> .....	64
<a href="#">Tabelle 4-16: UE, die bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES zum Tode führten, differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)</a> .....	65

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<a href="#"><u>Abbildung 4-1: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	16
<a href="#"><u>Abbildung 4-2: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	17
<a href="#"><u>Abbildung 4-3: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	17
<a href="#"><u>Abbildung 4-4: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	19
<a href="#"><u>Abbildung 4-5: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	20
<a href="#"><u>Abbildung 4-6: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	21
<a href="#"><u>Abbildung 4-7: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	22
<a href="#"><u>Abbildung 4-8: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	23
<a href="#"><u>Abbildung 4-9: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	24
<a href="#"><u>Abbildung 4-10: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	26
<a href="#"><u>Abbildung 4-11: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	27
<a href="#"><u>Abbildung 4-12: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	28
<a href="#"><u>Abbildung 4-13: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz</u></a> .....	29
<a href="#"><u>Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der</u></a>	

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

---

[statintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz](#) ..... 30

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
%-P.	Prozentpunkte
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ApoB	Apolipoprotein B
CFB	Change from Baseline
CSED	Studienende (Common Study End Date)
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-To-Treat-Population
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-density lipoprotein-Cholesterin
LMT	Lipidmodifizierende Therapie
MACE	Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mLMT	Maximal tolerierte lipidmodifizierende Therapie (medikamentös und diätetisch)
mST	Patienten mit maximaler bzw. maximal verträglicher Statin-Vortherapie
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
n.a.	Nicht angegeben
NC	Nicht kalkulierbar
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POR	Peto Odds Ratio
PT	Präferierte Bezeichnung (preferred term)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SOC	Systemorganklasse (system organ class)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	UE im Behandlungszeitraum (treatment emergent adverse events)
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 4 Ergänzende Daten zum Teilanwendungsgebiet D2

### 4.1 Allgemeine Informationen

#### Fragestellung

Das vorliegende Dokument ist eine Ergänzung des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

Alirocumab ist zugelassen in folgendem **Anwendungsgebiet** (Stand Januar 2019): begleitend zu einer Diät 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 *Low-density-lipoprotein*-Cholesterin (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.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt in Abhängigkeit der lipidmodifizierenden Therapie (LMT) in vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten Teilanwendungsgebieten des Anwendungsgebietes und den jeweils festgelegten **zweckmäßigen Vergleichstherapien** (zVT).

- Teilanwendungsgebiet D1 – Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt – mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung (mLMT) als zVT.
- Teilanwendungsgebiet D2 – Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt – mit einer Monotherapie anderer Lipidsenker als Statinen (z.B. Fibraten, Anionenaustauschern, Cholesterinresorptionshemmer) und einer diätetischen Therapie zur Lipidsenkung als zVT.
- Teilanwendungsgebiet D3 – Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind – mit Evolocumab oder einer LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) als zVT, gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine neue Evidenz für das Teilanwendungsgebiet D3 vorliegt, bezieht sich die Neubewertung lediglich auf die Teilanwendungsgebiete D1 und D2.

Ziel dieses Dokuments ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffes Alirocumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten des Teilanwendungsgebiets D2

## **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

---

(statinintolerante Patienten) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zVT zu bewerten. Dazu ist nachfolgend die Auswertung der statinintoleranten Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES dargestellt. Die Studie OUTCOMES wurde im Dossier vom 31.10.2018 als relevante randomisierte kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*, RCT) im Anwendungsgebiet identifiziert. In der Studie OUTCOMES wurde Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab in Hypercholesterinämiepatienten (gemäß Anwendungsgebiet) erhoben. Die Patientenpopulation der Studie OUTCOMES umfasste Patienten mit einem kürzlich aufgetretenen akutem Koronarsyndrom (*Acute coronary syndrome*; ACS).

### **Darstellung von Daten im Teilanwendungsgebiet D2 im Nutzenbewertungsdossier vom 31.10.2018**

Zur Einreichung des Dossiers zur Neubewertung lagen aufgrund der a priori geplanten Analyse zu Effektmodifikationen Daten zu Patienten vor, die zur Randomisierung kein Statin erhielten (Subgruppenanalysen zu „Statindosis zur Randomisierung“: Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin, jedes andere Statin, kein Statin). Zur Randomisierung erhielten 2,4 % der gesamten Studienpopulation keine statinbasierte LMT. Die Analysen zu dieser Subgruppe wurden den Angaben zum Teilanwendungsgebiet D2 im Dossier zu Grunde gelegt. Von den Patienten, die zu Randomisierung keine statinbasierte Therapie bekamen, erhielten 37,7 % im Alirocumab- und 40,1 % im Vergleichsarm aufgrund ärztlicher Entscheidung neben der Studienmedikation auch keine weiteren lipidmodifizierenden Therapien. Da die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 eine statinfreie lipidmodifizierende Monotherapie ist, war unklar, ob die Patienten im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES die Vorgaben des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend erfüllen. Darum wurden die Daten zunächst nur ergänzend im Rahmen der Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt und trotz statistisch signifikanter Vorteile in mehreren Endpunkten nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

### **Darstellung von Daten im Teilanwendungsgebiet D2 im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme (zum Nutzenbewertungsdossier vom 31.10.2018)**

Auf der Grundlage der Studie OUTCOMES wurde das Teilanwendungsgebiet 2 (statinintolerante Patienten) nach Dossiereinreichung unter Berücksichtigung der Vorgaben des G-BA ausgewertet. Das vorliegende Dokument dient der Darstellung der Ergebnisse.

Gemäß Studienprotokoll war Statinintoleranz definiert als Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr Statinen in niedrigster Dosierung. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen nachweislich eine Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr Statinen vom Prüfarzt vermerkt wurde.

Für die Analysen im Teilanwendungsgebiet D2 wurden Patienten der Studie OUTCOMES herangezogen, die eine vom Prüfarzt dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei verschiedenen Statinen bereits in der geringsten Dosierung aufwiesen (statinintolerante Patienten) und zusätzlich während der Studie mit einer statinfreien LMT behandelt wurden (Erfüllung der zVT gemäß G-BA [1]).

## **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Population im Teilanwendungsgebiet D2 umfasste insgesamt 179 Patienten, 87 im Interventions- und 92 im Kontrollarm. Diese machten insgesamt nur 0,95 % der gesamten Studienpopulation (n=18.924) aus. Trotz eines großen Verlustes an statistischer Nachweiskraft konnten für diverse Morbiditätsendpunkte statistisch signifikante Vorteile von Alirocumab gegenüber der zVT für statinintolerante Patienten gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

### **Weitere Informationen**

Weitere Informationen zur Intervention, den genutzten Datenquellen, den Ein- und Ausschlusskriterien in der Studienrecherche sowie zu den Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen finden sich im Abschnitt 4.1 im Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

## **4.2 Methodik**

Für eine detaillierte Darlegung der Methodik wird auf das Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018 verwiesen.

## **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

### **4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Für eine detaillierte Erläuterung der Informationsbeschaffung wird auf Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018 verwiesen.

#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien sowie der Interventionen finden sich an den entsprechenden Stellen in Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

Tabelle 4-5: Demographische Charakteristika der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline

<i>OUTCOMES</i>		<b>Statinintolerante Teilpopulation*</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Randomisierte Studienpopulation	N	92	87
Alter [Jahre]	MW (SD)	63,8 (9,1)	66,3 (7,4)
	Median	64,0	66,0
Altersgruppen nach Jahren [n (%)]	<65	47 (51,1)	34 (39,1)
	≥65-<75	34 (37,0)	40 (46,0)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>OUTCOMES</b>		<b>Statinintolerante Teilpopulation*</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
	≥75	11 (12,0)	13 (14,9)
Geschlecht [n (%)]	Männer	62 (67,4)	59 (67,8)
	Frauen	30 (32,6)	28 (32,2)
Rasse [n (%)]	Weiß	87 (94,6)	83 (95,4)
	Schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (1,1)
	Asiaten	3 (3,3)	2 (2,3)
	Ureinwohner Amerikas und Alaskas	1 (1,1)	1 (1,1)
	Andere	2	1
Gewicht [kg]	Median	90,50	85,00
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Median	30,15	28,90
Regionen [n (%)]	Nordamerika	60 (65,2)	57 (65,5)
	Südamerika	2 (2,2)	3 (3,4)
	Westeuropa	20 (21,7)	14 (16,1)
	Osteuropa	4 (4,3)	3 (3,4)
	Asien	2 (2,2)	1 (1,1)
	Rest in der Welt	4 (4,3)	9 (10,3)
*Statinintolerante Teilpopulation: Nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber ≥2 Statinen in geringster Dosierung; Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt BMI: Body-Mass-Index; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; MW: Mittelwert; n.a.: nicht angegeben			

Tabelle 4-6: Krankheitsgeschichte & Lipidparameter der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline

<b>OUTCOMES</b>		<b>Gesamtpopulation</b>		<b>Statinintolerante Teilpopulation*</b>	
		<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Alirocumab</b>
Randomisierte Studienpopulation	N	9462	9462	92	87
<i>Kardiovaskuläre Krankengeschichte und Risikofaktoren [n (%)]</i>					
	Koronare arterielle Erkrankung vor Index-ACS-Ereignis	3245 (34,3)	3183 (33,6)	58 (63,0)	55 (63,2)
	Kardiovaskulärer Risikofaktor vor Run-In-Phase	8418 (89,0)	8413 (88,9)	84 (91,3)	76 (87,4)
	Weitere Kardiovaskuläre Erkrankungen vor Run-In-Phase	2039 (21,5)	1956 (20,7)	10 (10,9)	25 (28,7)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		Statinintolerante Teilpopulation*	
	Kontrolle	Alirocumab	Kontrolle	Alirocumab
<i>Index-ACS-Ereignis</i>				
Zeit vom ACS-Ereignis bis zur Randomisierung [Monate]				
Median	2,6	2,6	3,3	3,2
Index-ACS-Subtypen [n (%)]				
STEMI	3235 (34,2)	3301 (35,0)	17 (18,5)	17 (19,5)
NSTEMI	4601 (48,7)	4574 (48,4)	63 (68,5)	55 (63,2)
UA	1614 (17,1)	1568 (16,6)	12 (13,0)	15 (17,2)
Revaskularisierungen (PCI oder CABG) zwischen ACS-Ereignis und Randomisierung [n (%)]				
	6878 (72,7)	6798 (71,8)	67 (72,8)	67 (77,0)
Diabetes mellitus zu Baseline [n (%)]				
	2751 (29,1)	2693 (28,5)	29 (31,5)	33 (37,9)
<i>Lipid-Parameter zu Baseline [mg/dl] [Median]</i>				
LDL-C	86,5	86,5	131,0	141,0
HDL-C	42,1	42,9	41,0	46,0
Nüchtern-Triglyzeride	129,2	129,0	174,0	141,5
Lipoprotein-(a)	21,5	20,6	19,0	16,5
Apo-B	80,0	79,0	114,5	111,0
*Statinintolerante Teilpopulation: Nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber $\geq 2$ Statinen in geringster Dosierung; Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt				
ACS: Akutes Koronarsyndrom ( <i>acute coronary syndrome</i> ); ApoB: Apolipoprotein B; CABG: Koronararterielle Bypassoperationen ( <i>coronary artery bypass graft</i> ); HDL-C: <i>High-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); PCI: Perkutane koronare Interventionen; STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> ); UA: instabile Angina pectoris ( <i>unstable Angina pectoris</i> )				

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Hintergrundtherapie der statinintoleranten Teilpopulation der Studie OUTCOMES zu Baseline

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		Statinintolerante Teilpopulation*		
	Kontrolle	Alirocumab	Kontrolle	Alirocumab	
Randomisierte Studienpopulation	N	9462	9462	92	87
Lipidmodifizierende Therapie (LMT) zur Randomisierung [n (%)]					
Hochdosis Atorvastatin/Rosuvastatin <sup>a</sup>		8431 (89,1)	8380 (88,6)	0	0
Andere LMT ohne Statine <sup>b</sup>		136 (1,4)	146 (1,5)	92 (100)	87 (100)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>OUTCOMES</i>	Gesamtpopulation		Statinintolerante Teilpopulation*	
	Kontrolle	Alirocumab	Kontrolle	Alirocumab
Keine Statine oder andere LMT <sup>b</sup>	91 (1,0)	87 (0,9)	0	0
Rosuvastatin [n (%)]				
Jegliche Dosis	1930 (20,4)	1882 (19,9)	0	0
>20 - <40 mg	11 (0,1)	14 (0,1)	0	0
40 mg	385 (4,1)	382 (4,0)	0	0
Atorvastatin [n (%)]				
Jegliche Dosis	7278 (76,9)	7330 (77,5)	0	0
80 mg	2187 (23,1)	2225 (23,5)	0	0
Andere LMT außer Statinen zur Randomisierung [n (%)]				
Gesamt	716 (7,6)	702 (7,4)	92 (100)	87 (100)
Ezetimib	285 (3,0)	269 (2,8)	41 (44,6)	41 (47,1)
Gallensäurebinder	17 (0,2)	17 (0,2)	10 (10,9)	6 (6,9)
Fibrate	157 (1,7)	161 (1,7)	12 (13,0)	17 (19,5)
Nicotinsäure	34 (0,4)	39 (0,4)	8 (8,7)	10 (11,5)
*Statinintolerante Teilpopulation: Nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber $\geq 2$ Statinen in geringster Dosierung; Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt				
<sup>a</sup> Hochdosis-Statine umfasste 40-80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin täglich mit oder ohne weitere Statin-freie LMT				
<sup>b</sup> statinintolerante Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit auf mindestens zwei verschiedene Statine in niedriger Dosierung vorlag, durften mit einer statinfreien LMT oder ohne jegliche LMT in die Studie eingeschlossen werden. Die hier dargestellte statinintolerante Teilpopulation umfasst nur Patienten, die eine statinfreie LMT bekamen.				
LMT: Lipidmodifizierende Therapie				

**Zusammenfassende Beschreibung der Studie OUTCOMES**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Tabelle 4-8: Matrix der erhobenen Endpunkte in der Studie OUTCOMES mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie OUTCOMES</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Erhebung</b>
<b><i>Mortalität</i></b>	
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)	X
Kardiovaskulärer Tod	X
Koronare Herzkrankheit (KHK)-bedingter Tod	X
<b><i>Morbidität</i></b>	
<b><i>Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)</i></b>	
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	X
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	X
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	X
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	X
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	X
Venöse thromboembolische Ereignisse	X
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	X
<b><i>Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinierte Endpunkte)</i></b>	
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> , MACE)	X
KHK-Ereignisse	X
Schwere KHK-Ereignisse	X
Kardiovaskuläre Ereignisse	X
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	X
<b><i>LDL-C-Reduktion</i></b>	
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration	X
<b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></b>	
EQ-5D	_ <sup>a</sup>
<b><i>Sicherheit</i></b>	
Unerwünschte Ereignisse	X
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	X
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	X
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	X
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	X
<sup>a</sup> nicht dargestellt	
EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen; KHK: Koronare Herzkrankheit; LDL-C: <i>low-density-lipoprotein</i> -Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> )	

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### 4.3.1.3.1 Ergebnisse klinisch relevanter patientenrelevante Endpunkt aus RCT

Angaben zur Operationalisierung, dem Verzerrungspotential<sup>42</sup> auf Endpunktebene sowie der Übertragbarkeit der Analyse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich zu allen Endpunkten im Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

Daten zu statinintoleranten Patienten lagen nur im Rahmen einer post hoc-Auswertung zu einer Teilpopulation der Studie OUTCOMES vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung war daher für keinen der Endpunkte möglich.

Für alle Ereigniszeitanalysen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Ereignisses je Behandlungsarm über einen Beobachtungszeitraum von 48 Monaten anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die individuelle Studiendauer betrug dabei mindestens 24 Monate (oder bis zum Erreichen von 1613 Zielereignissen in der Gesamtstudie). Aus diesem Grund nimmt die Anzahl der Patienten unter Risiko in den Kaplan-Meier-Kurven nach 24 Monaten zunehmend ab.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

In der Studie OUTCOMES wurden Daten zur Mortalität anhand von drei separaten Endpunkten erhoben: Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod.

Tabelle 4-9: Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität)	92	6 (6,5)	87	7 (8,0)	1,205 [0,401; 3,621]; 0,7391
Kardiovaskulärer Tod	92	3 (3,3)	87	5 (5,7)	1,719 [0,403; 7,333]; 0,4590
KHK-bedingter Tod	92	2 (2,2)	87	2 (2,3)	1,041 [0,140; 7,745]; 0,9689

OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten):  
<sup>a</sup>Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; <sup>b</sup>Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT  
<sup>c</sup>HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>d</sup>p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum

<sup>42</sup> Ergänzende Angaben zu Operationalisierung und Verzerrungspotenzial im Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ finden sich in der schriftlichen Stellungnahme von Sanofi vom 22.02.2019

In allen drei erhobenen Mortalitätsendpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Intervention mit Alirocumab und der Kontrollbehandlung (siehe Tabelle 4-5).

### Tod jeglicher Ursache

In der statinintoleranten Population starben während der Behandlungsphase insgesamt 7 Patienten (8,0 %) im Behandlungs- und 6 Patienten (6,5 %) im Kontrollarm (Abbildung 4-1).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,205 [0,401; 3,621]; p=0,7391).

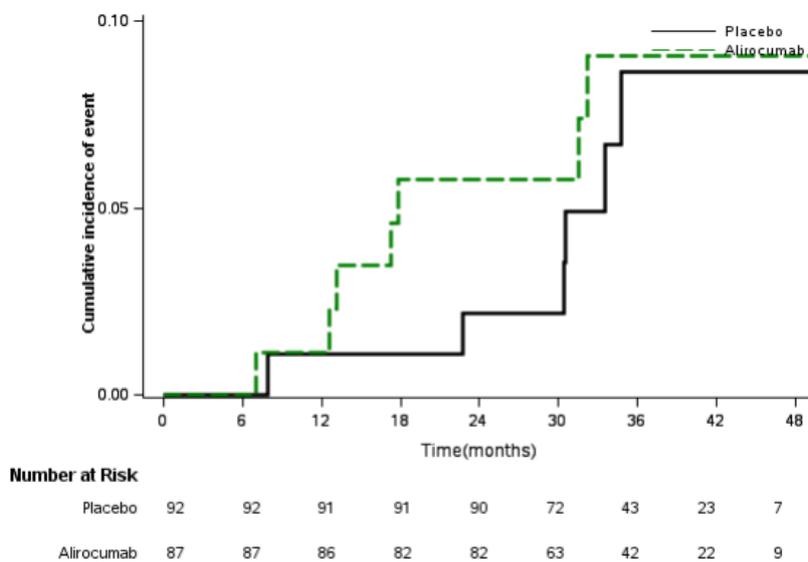


Abbildung 4-2: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität) in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Kardiovaskulärer Tod

In der statinintoleranten Population starben während der Behandlungsphase 5,7 % der Patienten im Behandlungs- und 3,3 % im Kontrollarm aufgrund einer kardiovaskulären Ursache (Tabelle 4-5, Abbildung 4-2).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,719 [0,403; 7,333]; p=0,4590).

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

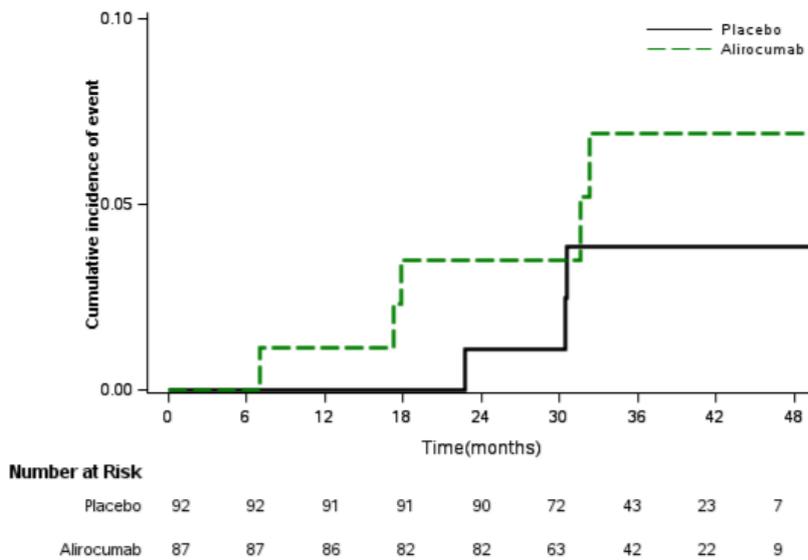


Abbildung 4-3: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**KHK-bedingter Tod**

In der statinintoleranten Population starben während der Behandlungsphase 2,3 % der Patienten im Behandlungs- und 2,2 % im Kontrollarm einen KHK-bedingten Tod (Tabelle 4-5, Abbildung 4-3). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,041 [0,140; 7,745]; p=0,9689).

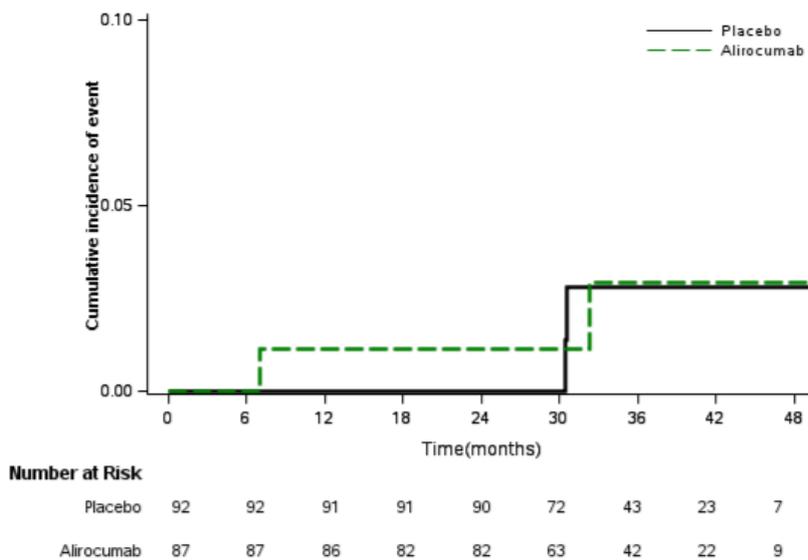


Abbildung 4-4: Zeit bis zum KHK-bedingten Tod in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.1.2 Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten) – RCT**

In der Studie OUTCOMES wurden patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

Im Folgenden sind die Auswertungen der definierten Einzelkomponenten dargestellt.

Tabelle 4-10: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	92	19 (20,7)	87	13 (14,9)	0,719 [0,352; 1,467]; 0,3628
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	92	4 (4,3)	87	1 (1,1)	0,270 [0,030; 2,418]; 0,2093
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	92	0 (0,0)	87	0 (0,0)	-
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	92	30 (32,6)	87	9 (10,3)	<b>0,288 [0,136; 0,609]; 0,0005</b>
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	92	1 (1,1)	87	3 (3,4)	3,252 [0,338; 31,273]; 0,2795
Venöse thromboembolische Ereignisse	92	0 (0,0)	87	1 (1,1)	7,83; 95% [0,155; 395,02]; 0,304 <sup>e</sup>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	92	0 (0,0)	87	1 (1,1)	7,83; 95% [0,155; 395,02]; 0,304 <sup>e</sup>

OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten):  
<sup>a</sup>Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; <sup>b</sup>Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT  
<sup>c</sup>HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>d</sup>p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>e</sup>Peto Odds Ratio (POR)  
HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; NC: nicht kalkulierbar

### Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

In der statinintoleranten Population erlitten während der Behandlungsphase 14,9 % der Patienten im Behandlungs- und 20,7 % im Kontrollarm einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt (Tabelle 4-6, Abbildung 4-4).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 28,1 % geringer als unter der Vergleichstherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,719 [0,352; 1,467]; p=0,3628).

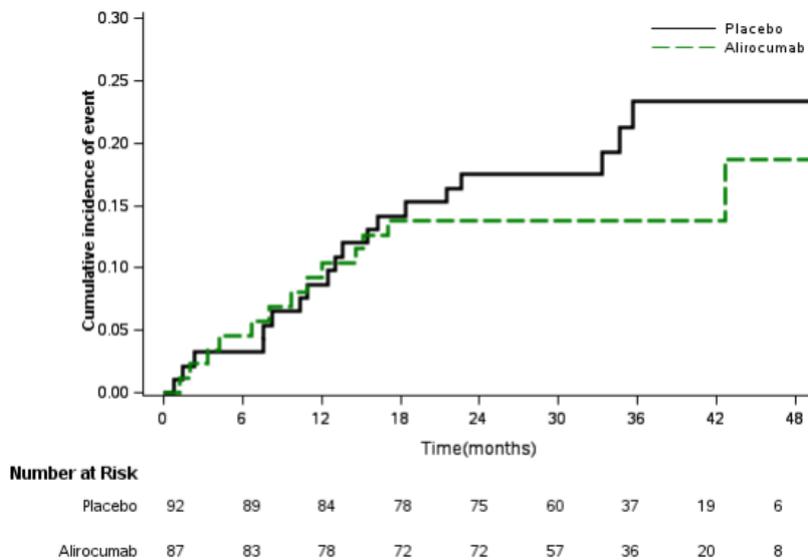


Abbildung 4-5: Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

In der statinintoleranten Population erlitten während der Behandlungsphase 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und 4,3 % im Kontrollarm einen ischämischen Schlaganfall (Tabelle 4-6, Abbildung 4-5).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 73 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,270 [0,030; 2,418]; p=0,2093).

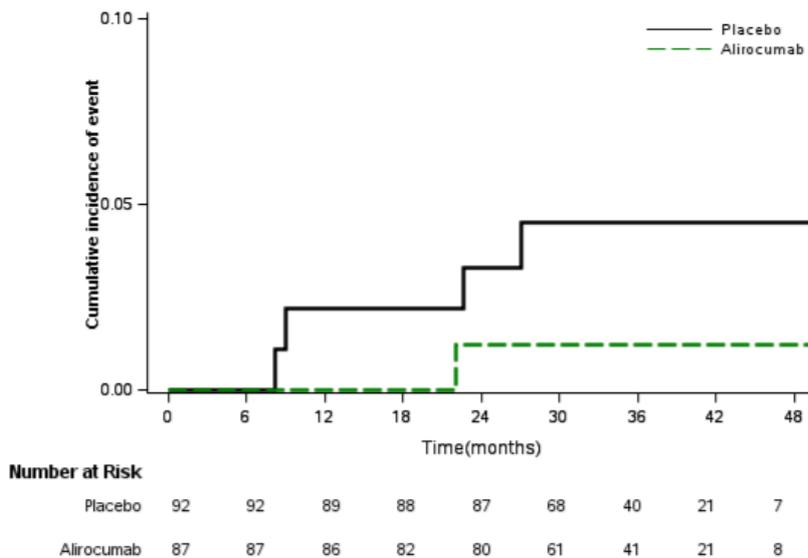


Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris

In der statinintoleranten Population wurden während der Behandlungsphase in beiden Behandlungsarmen jeweils keine Patienten aufgrund einer instabilen Angina pectoris hospitalisiert.

### Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung<sup>43</sup>

In der statinintoleranten Population erfolgte während der Behandlungsphase bei 10,3 % der Patienten im Behandlungs- und 32,6 % im Kontrollarm eine Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung (Tabelle 4-6, Abbildung 4-6).

Das Risiko einer Revaskularisierung unter Alirocumab-Behandlung war um 71,2 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,288 [0,136; 0,609]; p=0,0005).

<sup>43</sup> Ergänzende Angaben zu Operationalisierung und Verzerrungspotenzial im Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ finden sich in der schriftlichen Stellungnahme von Sanofi vom 22.02.2019

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

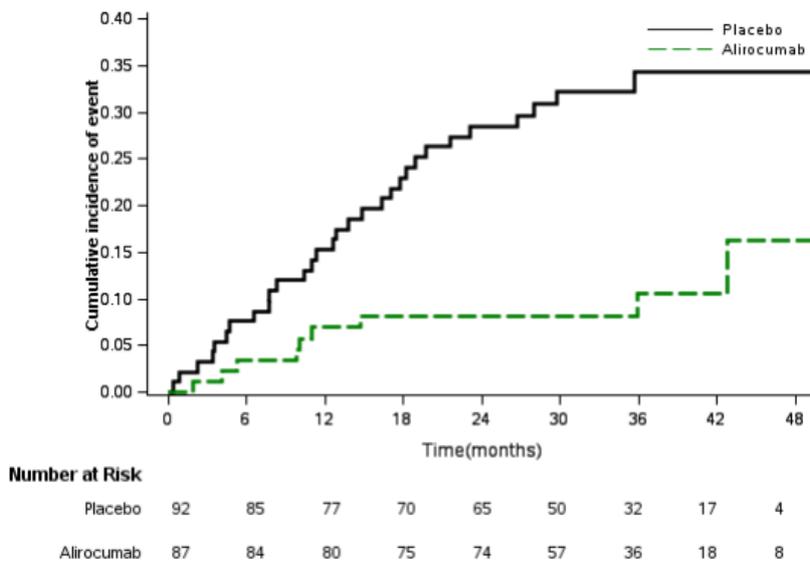


Abbildung 4-7: Zeit bis zur ersten Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz

In der statinintoleranten Population wurden während der Behandlungsphase 3,4 % der Patienten im Behandlungs- und 1,1 % der Patienten im Kontrollarm aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert (Tabelle 4-6, Abbildung 4-7).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 3,252 [0,338; 31,273];  $p=0,2795$ ).

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

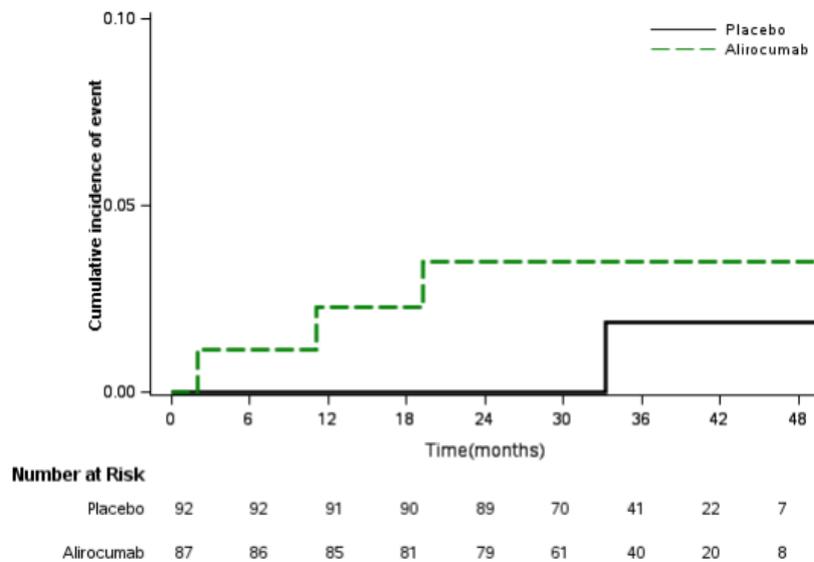


Abbildung 4-8: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Venöse thromboembolische Ereignisse

In der statinintoleranten Population trat während der Behandlungsphase bei 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und keinem Patienten im Kontrollarm ein venöses thromboembolisches Ereignis auf (Tabelle 4-6, Abbildung 4-8).

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

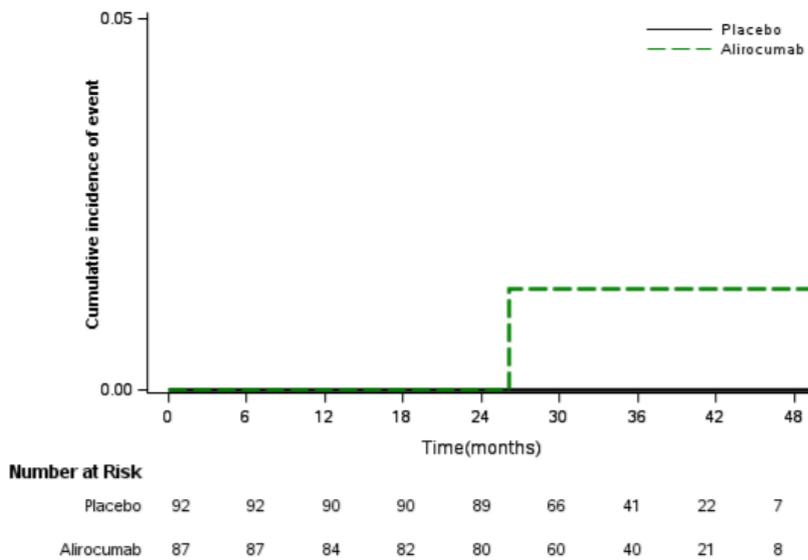


Abbildung 4-9: Zeit bis zum ersten venösen thromboembolischen Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

Thromboembolische Ereignisse umfassten gemäß Studienprotokoll tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien. Aufgrund der geringen Ereignisrate (insgesamt trat unter allen statinintoleranten Patienten nur ein thromboembolisches Ereignis auf) wird auf eine zusätzliche statistische Darstellung der Einzelkomponenten hier verzichtet.

### Periphere arterielle Verschlusskrankheit

In der statinintoleranten Population trat während der Behandlungsphase bei 1,1 % der Patienten im Behandlungs- und keinem Patienten im Kontrollarm eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) auf (Tabelle 4-6, Abbildung 4-9).

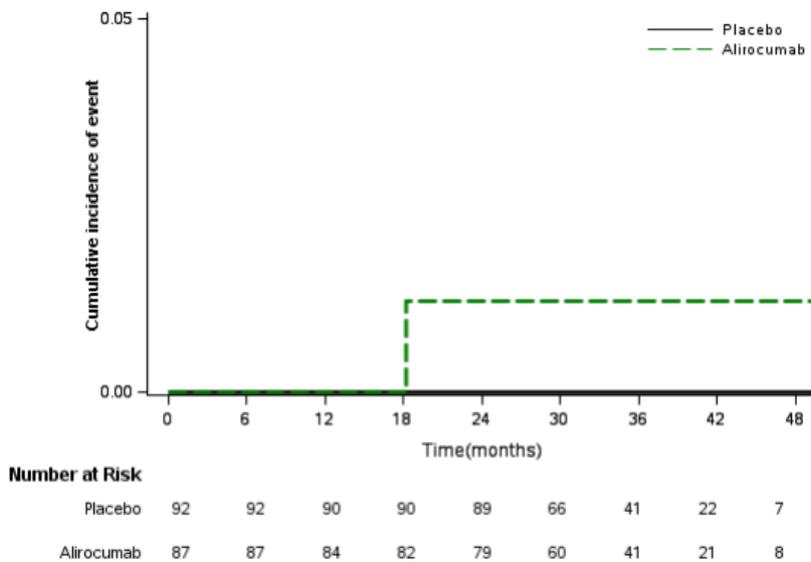


Abbildung 4-10: Zeit bis zur ersten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

Der Endpunkt pAVK umfasste gemäß Studienprotokoll klinisch signifikante Komplikationen oder Maßnahmen, die im Zusammenhang mit peripheren arteriellen Erkrankungen stehen wie z. B. kritische Extremitätenischämien, Amputationen oder periphere Revaskularisierung. Aufgrund der geringen Ereignisrate (insgesamt trat unter allen statinintoleranten Patienten nur einmal pAVK auf) wird auf eine zusätzliche statistische Darstellung der Einzelkomponenten hier verzichtet.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.1.3 Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte) – RCT**

In der Studie OUTCOMES wurden zahlreiche patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

Im Folgenden sind die Auswertungen der kombinierten Endpunkte dargestellt. In allen a priori definierten Kombinationsendpunkten zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zVT durch die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. In den Endpunkten KHK-Ereignisse und kardiovaskuläre Ereignisse war dieser Vorteil statistisch signifikant.

Tabelle 4-11: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup> HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) <sup>e</sup>	92	23 (25,0)	87	15 (17,2)	0,638 [0,326; 1,249]; 0,1862
KHK-Ereignisse <sup>f</sup>	92	36 (39,1)	87	18 (20,7)	<b>0,472 [0,264; 0,843]; 0,0095</b>
Schwere KHK-Ereignisse <sup>g</sup>	92	20 (21,7)	87	14 (16,1)	0,688 [0,339; 1,394]; 0,2963
Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>h</sup>	92	38 (41,3)	87	22 (25,3)	<b>0,536 [0,313; 0,917]; 0,0208</b>
Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>i</sup>	92	23 (25,0)	87	19 (21,8)	0,804 [0,430; 1,501]; 0,4920

OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten):  
<sup>a</sup>Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; <sup>b</sup>Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT  
<sup>c</sup>HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>d</sup>p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt)  
<sup>e</sup>Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris  
<sup>f</sup>Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung  
<sup>g</sup>Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt  
<sup>h</sup>Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall  
<sup>i</sup>Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität), (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall  
HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-To-Treat-Population; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipid-modifizierende Therapie; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Cardiovascular Event*); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum

### Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In der statinintoleranten Population traten während der Behandlungsphase bei 17,2 % der Patienten im Behandlungs- und 25,0 % im Kontrollarm schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) auf (Tabelle 4-7, Abbildung 4-10).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 36,2 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,638 [0,326; 1,249]; p=0,1862).

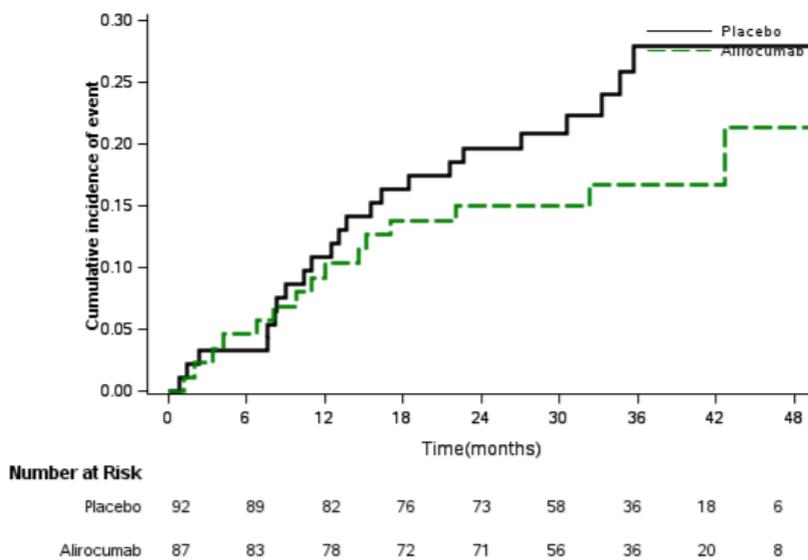


Abbildung 4-11: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### KHK-Ereignisse

In der statinintoleranten Population traten während der Behandlungsphase bei 20,7 % der Patienten im Behandlungs- und 39,1 % im Kontrollarm KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-7, Abbildung 4-11).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 52,8 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,472 [0,264; 0,843]; p=0,0095).

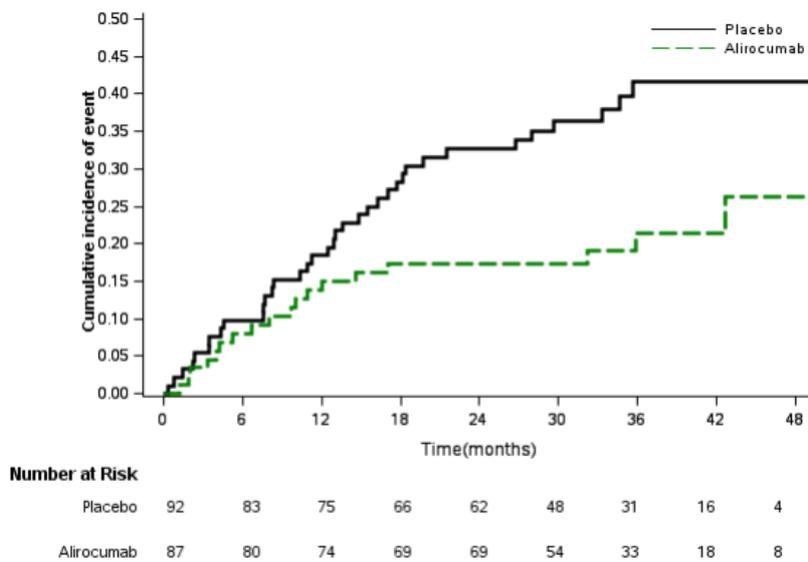


Abbildung 4-12: Zeit bis zum ersten Auftreten eines KHK-Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Schwere KHK-Ereignisse

In der statinintoleranten Population traten während der Behandlungsphase bei 16,1 % der Patienten im Behandlungs- und 21,7 % im Kontrollarm schwere KHK-Ereignisse auf (Tabelle 4-7, Abbildung 4-12). Das Risiko eines Ereignisses unter Behandlung mit Alirocumab war um 31,2 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,688 [0,339; 1,394]; p=0,2963).

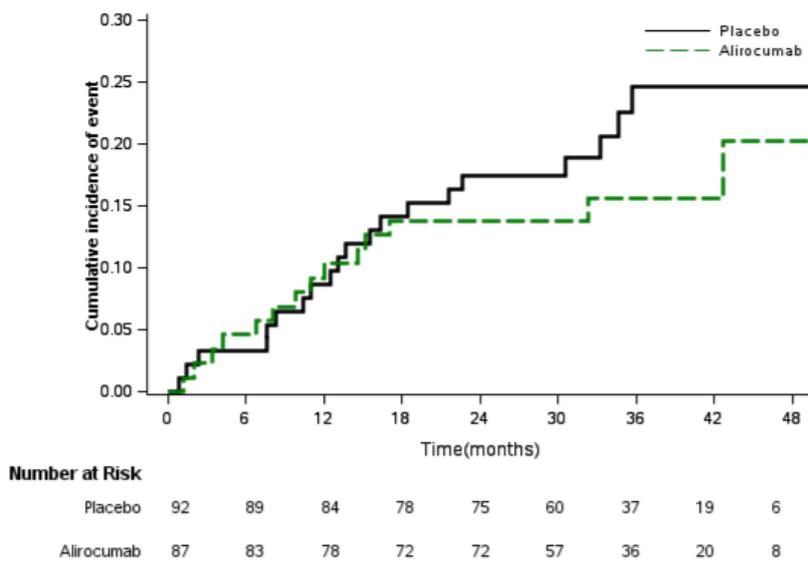


Abbildung 4-13: Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren KHK-Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Kardiovaskuläre Ereignisse

In der statinintoleranten Population trat während der Behandlungsphase bei 25,3 % der Patienten im Behandlungs- und 41,3 % im Kontrollarm ein kardiovaskuläres Ereignis auf (Tabelle 4-7, Abbildung 4-13).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 46,4 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,536 [0,313; 0,917]; p=0,0208).

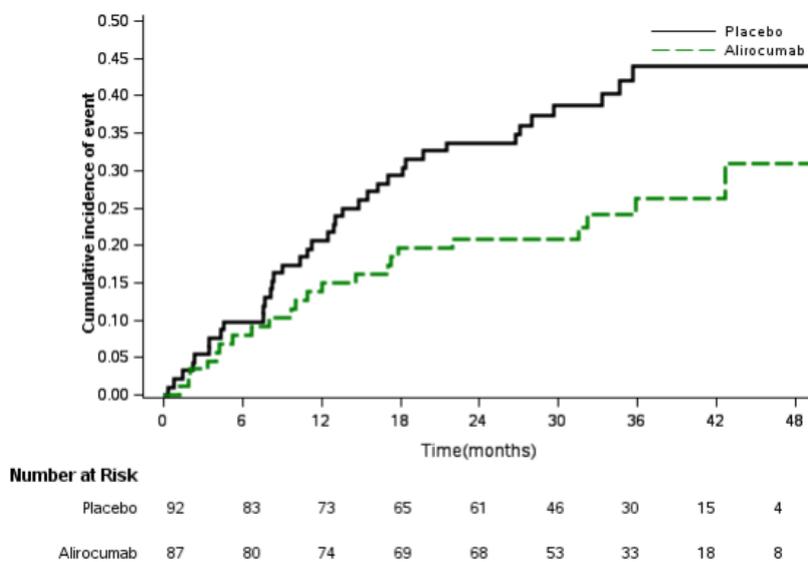


Abbildung 4-14: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der statinintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

### Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall

In der Gesamtpopulation trat während der Behandlungsphase bei 21,8 % der Patienten im Behandlungs- und 25,0 % im Kontrollarm entweder Tod jeglicher Ursache oder ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder ein nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall auf (Tabelle 4-7, Abbildung 4-14).

Das Risiko eines Ereignisses unter Alirocumab-Behandlung war um 19,6 % geringer als unter einer statinfreien lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,804 [0,430; 1,501]; p=0,492).

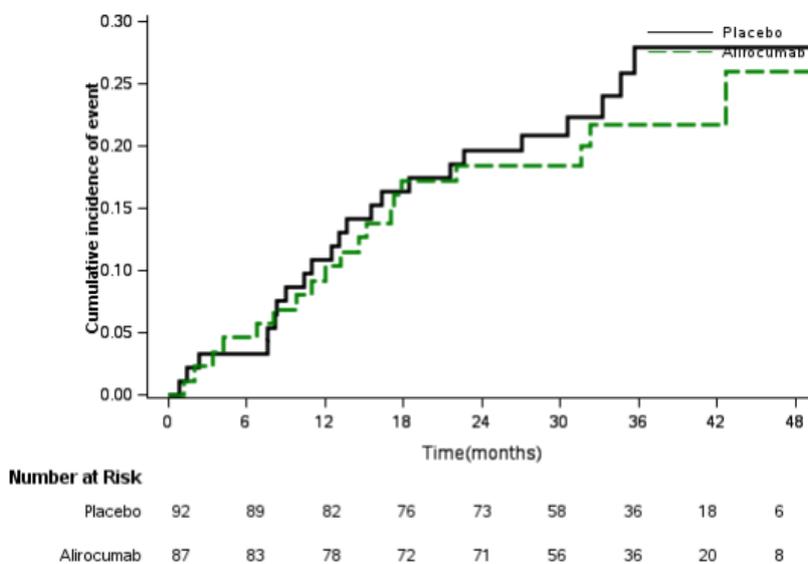


Abbildung 4-15: Zeit bis zum ersten Auftreten von Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall in der statintoleranten Population der Studie OUTCOMES; Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenz

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### 4.3.1.3.1.4 Morbidität: Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration– RCT

In der Studie OUTCOMES wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Blut als maßgeblicher Parameter für das kardiovaskuläre Risiko erhoben.

Tabelle 4-12: Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie „Morbidität – Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration“ für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (ITT-Population)

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>			Alirocumab <sup>b</sup>			Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>	
	N	MW (SD)	CFB (SE)	N	MW (SD)	CFB (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert	SMD [95 %-KI]
Zeitpunkt		mg/dl	%		mg/dl	%	%	
Baseline	92	3,697 (1,713)		87	1,649 (0,945)			
CSED	75	142,7 (66,2)	3,0 (32,8)	72	63,7 (36,5)	-56,0 (21,4)	-59,00 [-68,07; -49,93]; <0,0001	-2,12 [-2,53; -1,72]

OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten):

<sup>a</sup>Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; <sup>b</sup>Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT

#### Statistik

MD: Die Berechnung des p-Wertes für die Mittelwertsdifferenz erfolgte mittels t-Test;

SMD: Die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenzen erfolgte nach Hedges'g.

CFB: Change from Baseline; CSED: Studienende (*Common Study End Date*); ITT: Intent-To-Treat-Population; KI:

Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; LDL-C: *low-density-lipoprotein*-Cholesterin; MW: Mittelwert; N:

Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertsdifferenz

### Studie OUTCOMES

In der Studie OUTCOMES zeigte sich in der statinintoleranten Population bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) im Interventionsarm eine mittlere Abnahme um 56,0 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm hingegen im Mittel um 3,0 % zunahm (Tabelle 4-8).

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alirocumab (MD [95%-KI]: -59,00 [-68,07; -49,93];  $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (SMD [95%-KI]: -2,12 [-2,53; -1,72]).

## Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### 4.3.1.3.1.5 Sicherheit – RCT

In der Studie OUTCOMES wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE mit Todesfolge analysiert.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurden für die Patienten im Teilanwendungsgebiet D2 aufgrund der geringen Patientenanzahl (OUTCOMES Gesamtpopulation n=18.924, davon statinintolerante Patienten<sup>44</sup> n=179, dies entspricht 0,95 % der gesamten Studienpopulation) und nur geringen Ereigniswahrscheinlichkeiten nicht gesondert ausgewertet.

### Differenzierung nach Systemorganklasse und präferierter Bezeichnung

Zu jedem Endpunkt erfolgte eine differenzierte Auswertung der Ereignisse nach den Definitionen der MedDRA. Eine Auflistung der jeweiligen unerwünschten Ereignisse, die bis zum Auswertungszeitpunkt in den Studienarmen auftraten, klassifiziert nach Systemorganklassen und präferierten Bezeichnungen, findet sich im Anhang 4-G (Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT).

Tabelle 4-13: Unerwünschte Ereignisse für statinintolerante Patienten in der Studie OUTCOMES (Safety-Population)

OUTCOMES	Kontrolle <sup>a</sup>		Alirocumab <sup>b</sup>		Alirocumab <sup>b</sup> vs. Kontrolle <sup>a</sup>		
	N	n (%)	N	(%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	RD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	92	87 (94,6)	87	81 (93,1)	0,78 [0,23; 2,64]; 0,6847	0,98 [0,91; 1,06]; 0,6851	-1,5 [-9,6; 6,7]; 0,7260
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	92	28 (30,4)	87	31 (35,6)	1,27 [0,68; 2,36]; 0,4600	1,17 [0,77; 1,78]; 0,4604	5,2 [-9,7; 20,1]; 0,4939
Therapieabbruch aufgrund UE	92	12 (13,0)	87	6 (6,9)	0,49 [0,18; 1,38] 0,1784	0,53 [0,21; 1,35]; 0,1817	-6,1 [-16,0; 3,7]; 0,2198
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	92	3 (3,3)	87	4 (4,6)	1,43 [0,31; 6,58]; 0,6463	1,41 [0,32; 6,12]; 0,6464	1,3 [NC]; NC

OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten):

<sup>a</sup>Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; <sup>b</sup>Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT

Statistik:

Angegeben sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektschätzer OR, RR und RD wurden anhand von Vierfeldertafeln ermittelt. Datensätze mit fehlenden Werten wurden von statistischen Analysen ausgeschlossen.

<sup>c</sup>OR: Bestimmt nach der Methode von Wald unter Verwendung des SAS LOGISTIC-Verfahrens unter Verwendung von Daten aus zwei zu vergleichenden Behandlungen

<sup>d</sup>RR: Erhoben mittels SAS FREQ-Prozedur

<sup>e</sup>RD: Erhoben mittels Chi-Quadrat-Test

KI: Konfidenzintervall; LMT: Lipidmodifizierende Therapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum; NC: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; %-P.: Prozentpunkte

<sup>44</sup> Statinintoleranz ist definiert als nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber gegenüber  $\geq 2$  Statinen in geringster Dosierung. Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt.

In den besagten Sicherheitsendpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Intervention mit Alirocumab und der Kontrollbehandlung (siehe Tabelle 4-9).

### **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**

In der statinintoleranten Population trat bei 93,1 % der Patienten im Alirocumab- und 94,6 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-9). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 2 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,91; 1,06]; p=0,6851).

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der statinintoleranten Population trat bei 35,6 % der Patienten im Alirocumab- und 30,4 % der Patienten im Vergleichsarm mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis zum Studienende (CSED) auf (Tabelle 4-9). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,17 [0,77; 1,78]; p=0,4604).

### **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

In der statinintoleranten Population brachen 6,9 % der Patienten im Alirocumab- und 13,0 % der Patienten im Vergleichsarm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vor dem Studienende ab (Tabelle 4-9). Das Risiko eines Ereignisses war unter Alirocumab-Behandlung um 47 % geringer als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,53 [0,21; 1,35]; p=0,1817).

### **Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge**

In der statinintoleranten Population trat bei 4,6 % der Patienten im Alirocumab- und 3,3 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge auf (Tabelle 4-9). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,41 [0,32; 6,12]; p=0,6464).

#### **4.3.1.3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Für die Neubewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) auf der Grundlage neuer medizinischer Erkenntnisse konnten post hoc Analysen zu einer Teilpopulation der RCT ODYSSEY OUTCOMES herangezogen werden.

Für das zur Bewertung eingereichte Dossier vom 31.10.2018 wurde in dieser Studie die Gesamtpopulation sowie die Population der Patienten mit maximal tolerierter Statin-Vortherapie (mST) ausgewertet (Teilanwendungsgebiet D1). Durch post hoc Analysen sollen im Rahmen dieses Dokuments Daten für statinintolerante Patienten (Teilanwendungsgebiet D2) nachträglich dem G-BA vorgelegt werden.

Trotz des enormen Verlustes statistischer Power im Teilanwendungsgebiet (OUTCOMES Gesamtpopulation n=18.924, davon statinintolerante Patienten<sup>45</sup> n=179, dies entspricht 0,95 % der gesamten Studienpopulation) konnte für diese Patienten in einzelnen Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden.

#### **Mortalität**

In der Studie OUTCOMES wurden Daten zur Mortalität anhand von drei separaten Endpunkten erhoben: Tod jeglicher Ursache (Gesamtmortalität), kardiovaskulärer Tod, KHK-bedingter Tod. In allen drei Mortalitätsendpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

- Tod jeglicher Ursache: HR [95 %-KI]: 1,205 [0,401; 3,621]; p=0,7391
- Kardiovaskulärer Tod: HR [95 %-KI]: 1,719 [0,403; 7,333]; p=0,4590
- KHK-bedingter Tod: HR [95 %-KI]: 1,041 [0,140; 7,745]; p=0,9689

#### **Morbidität**

In der Studie OUTCOMES wurden patientenrelevante kardiovaskuläre Endpunkte in der Kategorie Morbidität erhoben. Diese wurden als Einzelkomponenten und in Form a priori definierter Kombinationsendpunkte ausgewertet.

---

<sup>45</sup> Statinintoleranz ist definiert als nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber gegenüber  $\geq 2$  Statinen in geringster Dosierung. Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt.

***Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)***

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen im Endpunkt „Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung“ einen statistisch signifikanten Vorteil für Alirocumab gegenüber der Vergleichsgruppe für die statinintoleranten Patienten.

- Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung: HR [95 %-KI]: 0,288 [0,136; 0,609]; p=0,0005)

In allen anderen a priori definierten Endpunkten zu kardiovaskulären Ereignissen (Einzelkomponenten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

- Nicht-tödlicher Myokardinfarkt: HR [95 %-KI]: 0,719 [0,352; 1,467]; p=0,3628
- Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich): HR [95 %-KI]: 0,270 [0,030; 2,418]; p=0,2093
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz: HR [95 %-KI]: 3,252 [0,338; 31,273]; p=0,2795
- Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris: keine Ereignisse
- Venöse thromboembolische Ereignisse: POR [95 %-KI]: 7,83; 95% [0,155; 395,02]; p=0,304
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit: POR [95 %-KI]: 7,83; 95% [0,155; 395,02]; p=0,304

***Morbidität: Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)***

Die Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES zeigen in allen a priori definierten kardiovaskulären Kombinationsendpunkten einen numerischen Vorteil für Patienten unter Alirocumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den Endpunkten KHK-Ereignisse und kardiovaskuläre Ereignisse war dieser Vorteil statistisch signifikant.

- Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE): HR [95 %-KI]: 0,638 [0,326; 1,249]; p=0,1862)
- KHK-Ereignisse: HR [95 %-KI]: 0,472 [0,264; 0,843]; p=0,0095
- Schwere KHK-Ereignisse: HR [95 %-KI]: 0,688 [0,339; 1,394]; p=0,2963
- Kardiovaskuläre Ereignisse: HR [95 %-KI]: 0,536 [0,313; 0,917]; p=0,0208

## **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

---

- Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall: HR [95 %-KI]: 0,804 [0,430; 1,501]; p=0,492)

### ***Morbidität: Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration***

In der Studie OUTCOMES wurde die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration im Blut als maßgeblicher Parameter für das kardiovaskuläre Risiko erhoben.

Es zeigte sich in der statinintoleranten Patientenpopulation bis zum finalen Auswertzeitpunkt zu Studienende (CSED) unter Alirocumab-Behandlung eine mittlere Abnahme um 56 % gegenüber Baseline, während die LDL-C-Konzentration im Kontrollarm sogar im Mittel um 3,0 % zunahm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (gesamt: MD [95%-KI]: -59,00 [-68,07; -49,93]; p<0,0001. Dieser Unterschied ist klinisch relevant (gesamt: SMD [95%-KI]: -2,12 [-2,53; -1,72]) (siehe Tabelle 4-8).

### **Sicherheit**

In der Studie OUTCOMES wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE mit Todesfolge analysiert. In keinem dieser Endpunkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

- Unerwünschte Ereignisse: RR [95 %-KI]: 0,98 [0,91; 1,06]; p=0,6851
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: RR [95 %-KI]: 1,17 [0,77; 1,78]; p=0,4604
- Therapieabbruch aufgrund UE: RR [95 %-KI]: 0,53 [0,21; 1,35]; p=0,1817
- Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge: RR [95 %-KI]: 1,41 [0,32; 6,12]; p=0,6464

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Für die Neubewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alirocumab für das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) liegt neue medizinische Evidenz aus der Phase-III-Studien ODYSSEY OUTCOMES, im vorliegenden Dokument OUTCOMES genannt, vor.

Die für das Teilanwendungsgebiet D2 vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapie mit anderen Lipidsenkern als Statinen und einer diätetischen Therapie zur Lipidsenkung) wurde in der ausgewerteten Teilpopulation der Studie OUTCOMES umgesetzt. Die diätische Therapie war eine Grundlage der Studie. In der Studie OUTCOMES wurde zudem eine patientenindividuelle Eskalation der lipidmodifizierenden Therapie in der Run-In-Phase durchgeführt.

Für weitere Angaben zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird auf das Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018 verwiesen.

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

###### **4.4.2.1 Teilanwendungsgebiet D2: Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statinintolerante Patienten)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt; statinintolerante Patienten) wurde eine Teilmenge der Patienten der kontrollierten, randomisierten Studie OUTCOMES herangezogen. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sowie das sich daraus ableitende Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV sind in Tabelle 4-10 dargestellt. Der Übersichtlichkeit halber ist die Darstellung auf das jeweilige Effektmaß reduziert, das zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird:

- Hazard Ratio bei Ereigniszeitanalysen
- Risk Ratio bei binären Endpunkten
- Standardisierte Mittelwertsdifferenz zu Baseline nach Hedges'g

Es ist zu beachten, dass die statistische Nachweiskraft der Studie bei alleiniger Betrachtung der statinintoleranten Teilpopulation vermindert ist, da diese Teilpopulation weniger als 1 % der Studienpopulation umfasst (OUTCOMES Gesamtpopulation: n=18.924, davon

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

statinintolerante Patienten<sup>46</sup>: n=179). Im Rahmen der Zusatznutzenableitung für den Wirkstoff Alirocumab werden hier nur die Ergebnisse für die statinintoleranten Patienten der Studie OUTCOMES dargestellt und herangezogen. Die Zusatznutzenableitung im Teilanwendungsgebiet D1 (Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt) finden sich im Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alirocumab für die Teilpopulation D2 (statinintolerante Patienten) anhand der Ergebnisse der Studie OUTCOMES<sup>a</sup>

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von ZN oder Schaden gegenüber der zVT
<b>Mortalität</b>		
Tod jeglicher Ursache (Gesamt mortalität)	HR <sup>c</sup> : 1,205 [0,401; 3,621]; 0,7391 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
Kardiovaskulärer Tod	HR <sup>c</sup> : 1,719 [0,403; 7,333]; 0,4590 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
KHK-bedingter Tod	HR <sup>c</sup> : 1,041 [0,140; 7,745]; 0,9689 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
<b>Morbidität</b>		
Kardiovaskuläre Ereignisse (Einzelkomponenten)		
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	HR <sup>c</sup> : 0,719 [0,352; 1,467]; 0,3628 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
Ischämischer Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	HR <sup>c</sup> : 0,270 [0,030; 2,418]; 0,2093 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris	- <sup>k</sup>	Kein ZN belegt
Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung	<b>HR<sup>c</sup>: 0,288 [0,136; 0,609]; 0,0005<sup>d</sup></b>	Anhaltspunkt für einen erheblichen ZN
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	HR <sup>c</sup> : 3,252 [0,338; 31,273]; 0,2795 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
Venöse thromboembolische Ereignisse	- <sup>k</sup>	Kein ZN belegt
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	- <sup>k</sup>	Kein ZN belegt
Kardiovaskuläre Ereignisse (Kombinationsendpunkte)		
Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) <sup>f</sup>	HR <sup>c</sup> : 0,638 [0,326; 1,249]; 0,1862 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
KHK-Ereignisse <sup>g</sup>	<b>HR<sup>c</sup>: 0,472 [0,264; 0,843]; 0,0095<sup>d</sup></b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN
Schwere KHK-Ereignisse <sup>h</sup>	HR <sup>c</sup> : 0,688 [0,339; 1,394]; 0,2963 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt

<sup>46</sup> Statinintoleranz ist definiert als nachgewiesene Unverträglichkeit gegenüber gegenüber  $\geq 2$  Statinen in geringster Dosierung. Patienten ohne LMT wurden nicht berücksichtigt.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß von ZN oder Schaden gegenüber der zVT
Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>a</sup>	HR <sup>c</sup> : 0,536 [0,313; 0,917]; 0,0208 <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN
Tod jeglicher Ursache oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall	HR <sup>c</sup> : 0,804 [0,430; 1,501]; 0,492 <sup>d</sup>	Kein ZN belegt
LDL-C-Reduktion		
Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration zum CSED	MD <sup>j</sup> [95%-KI]; p-Wert: -59,00 [-68,07; -49,93]; <0,0001 SMD [95%-KI]: -2,12 [-2,53; -1,72]	Hinweis auf einen beträchtlichen ZN
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	RR <sup>e</sup> : 0,98 [0,91; 1,06]; 0,6851	Nicht zur ZN-Ableitung herangezogen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR <sup>e</sup> : 1,17 [0,77; 1,78]; 0,4604	Kein ZN belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	RR <sup>e</sup> : 0,53 [0,21; 1,35]; 0,1817	Kein ZN belegt
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	RR <sup>e</sup> : 1,41 [0,32; 6,12]; 0,6464	Kein ZN belegt
<sup>a</sup> OUTCOMES (D2: Statinintolerante Patienten): Kontrolle: Placebo + statinfreie LMT; Alirocumab: Alirocumab + statinfreie LMT <sup>b</sup> Kein Risk Ratio verfügbar <sup>c</sup> HR: bestimmt mit Cox-Regression; stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>d</sup> p-Wert: zweiseitig; bestimmt mit Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika, Südamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, Rest der Welt) <sup>e</sup> RR: Erhoben mittels SAS FREQ <sup>f</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Tod durch koronare Herzkrankheit, (2) Jeglicher nicht-tödlicher Myokardinfarkt, (3) Tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, (4) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris <sup>g</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Schwere kardiovaskuläre KHK-Ereignisse (KHK-bedingter Tod, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt), (2) Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, (3) Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung <sup>h</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) KHK-bedingter Tod, (2) Nicht-tödlicher Myokardinfarkt <sup>i</sup> Kombinationsendpunkt aus folgenden klinischen Ereignissen: (1) Nicht-tödliche KHK-Ereignisse (Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris, Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung), (2) Kardiovaskulärer Tod, (3) Nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>j</sup> MD: t-Test; SMD: nach Hedges'g <sup>k</sup> Aufgrund keiner Ereignisse oder nur eines Ereignisses liegen keine Effektschätzer vor Hazard Ratio; KHK: Koronare Herzkrankheit; KI: Konfidenzintervall; LDL-C: low-density-lipoprotein-Cholesterin; MACE: Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ( <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ); RR: Risk Ratio; ZN: Zusatznutzen; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Im Vergleich zu den Ergebnissen im Teilanwendungsgebiet D1 wird deutlich, dass die Ereigniswahrscheinlichkeit unter den statinintoleranten Patienten in vielen Endpunkten zwei-

bis dreimal höher ist als in der Gesamt- bzw. mST-Population. Dies gilt sowohl für Endpunkte der Wirksamkeit als auch der Sicherheit und verdeutlicht, dass es sich im Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) um Patienten mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet handelt.

### **Ableitung des Zusatznutzens**

Gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

### ***Mortalität***

Anhand der vorliegenden Mortalitätsdaten der Studie OUTCOMES konnte für das Teilanwendungsgebiet D2 in den erhobenen Mortalitätsendpunkten kein Zusatznutzen für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

### ***Morbidität***

Hinsichtlich der Morbidität lässt sich der Zusatznutzen von Alirocumab aus den Analysen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten ableiten.

Anhand der kardiovaskulären Morbiditätsdaten der Studie OUTCOMES konnte für das Teilanwendungsgebiet D2 gezeigt werden, dass es unter Alirocumab-Behandlung zu einer statistisch signifikanten Vermeidung Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen kam.

Zudem traten im Rahmen kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte unter Alirocumab statistisch signifikant weniger Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit sowie weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine Behandlung mit Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt.

Im Gegensatz zur Darstellung in Modul 4 D wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen hier als hoch eingestuft (siehe Stellungnahme von Sanofi vom 22.02.2019). Daher wird für diesen Endpunkt sowie für alle Kombinationsendpunkte, die Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierungen berücksichtigen, lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich somit für die Zeit bis zum Auftreten einer Ischämie-bedingten koronaren Revaskularisierung sowie für die Zeit bis zum Auftreten eines KHK-Ereignisses und die Zeit bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses ein

**Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch in den Morbiditätsdaten, die sich auf die prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration beziehen, konnte für das Teilanwendungsgebiet D2 ein statistisch signifikanter Vorteil der Alirocumab-Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. LDL-C ist ein valides Surrogat für das kardiovaskuläre Risiko. Die Ergebnisse zur LDL-C-Reduktion unterstützen den Vorteil von Alirocumab gegenüber der zVT, welcher sich auch in den kardiovaskulären Morbiditätsendpunkten der Studie OUTCOMES zeigte. Eine statistisch signifikante LDL-C-Senkung entspricht folglich einer deutlichen Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich für den Endpunkt Prozentuale Änderung der LDL-C-Konzentration ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend konnte im Teilanwendungsgebiet D2 gezeigt werden, dass Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statintolerante Patienten) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, und somit zu einer bisher noch nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender Folgeereignisse der Hypercholesterinämie führt. Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität zusammenfassend ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Sicherheit***

Anhand der vorliegenden Sicherheitsdaten der randomisierten, kontrollierten Studie OUTCOMES konnte für das Teilanwendungsgebiet D2 in den erhobenen Endpunkten kein Zusatznutzen für Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

### **Fazit zum Zusatznutzen**

Neue medizinische Daten für das Teilanwendungsgebiet D2 (Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt) wurden in der Studie OUTCOMES für eine kleine Teilpopulation der Patienten erhoben.

Um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen wurde die Definition der Teilpopulation für die Auswertung enger gefasst als im Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018<sup>47</sup>.

Die Auswertung für das Teilanwendungsgebiet D2 konnte anhand der medizinischer Daten der Studie OUTCOMES trotz des enormen Verlustes der statistischen Power (Gesamtpopulation: n=18.924, davon statinintolerante Patienten<sup>48</sup>: n=179) zeigen, dass der Wirkstoff Alirocumab im zugelassenen Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich erhobener Morbiditätsendpunkte hat.

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

- Ischämie-bedingter koronarer Revaskularisierungen,
- Ereignisse einer koronaren Herzkrankheit,
- kardiovaskulärer Ereignisse,
- sowie hinsichtlich der prozentualen Reduktion der LDL-C-Werte

Für die Ereigniszeitanalysen der Morbiditätsendpunkte zu kardiovaskulären Einzelkomponenten, kardiovaskulären Endpunktkombinationen sowie der prozentualen Änderung der LDL-C-Konzentration liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie vor (OUTCOMES, Evidenzstufe 1b). Hieraus leitet sich die Zusatznutzenwahrscheinlichkeit „**Anhaltspunkt**“ ab.

In der Gesamtschau ergibt sich für Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, denen eine Statintherapie aufgrund von

---

<sup>47</sup> Im Nutzendossier zu Alirocumab vom 31.10.2018 lagen nur Daten der Subgruppe „keine Statine“ vor und wurden für das Teilanwendungsgebiet D2 dargestellt. Eine Unverträglichkeit gegenüber  $\geq 2$  Statinen in geringster Dosierung war nicht nachgewiesen. Patienten mit und ohne begleitende LMT waren eingeschlossen.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statinintolerante Patienten; Teilanwendungsgebiet D2).

**4.4.3. Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Tabelle 4-15: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Teilanwendungsgebiet D1: Erwachsene Patienten mit einer primären (heterozygot familiären und nicht-familiären) Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie, die mit einer maximal tolerierten Statin-Therapie die LDL-C-Ziele nicht erreichen, und für die Statine in Frage kommen. <sup>a</sup>	beträchtlich <sup>b</sup>
davon ACS-Patienten, das heißt erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 12 Monate) aufgetretenen akuten Koronarsyndrom in der Anamnese	beträchtlich <sup>b</sup>
Teilanwendungsgebiet D2: Erwachsene Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikation nicht infrage kommt (statinintolerante Patienten) <sup>a</sup> .	beträchtlich
<sup>a</sup> Die versorgungsrelevante Zielpopulation umfasst Sekundärpräventionspatienten, das heißt erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie mit gesicherter KHK oder einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese (Sekundärprävention) <sup>b</sup> Die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens der Teilpopulation D1 sind ausführlich im Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018 dargestellt und nicht Bestandteil dieses Dokuments	

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

---

**4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

**4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

**4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

Nicht zutreffend.

**4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 4-16: Liste der zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Teilanwendungsgebiet D2 (statinintolerante Patienten) eingeschlossenen Studien

Studie	Zitate			Titel
	Studien- unterlagen	Register- einträge	Publika- tionen	
<b>Randomisierte kontrollierte Studien</b>				
<i>OUTCOMES</i>	[2]	[3-8]	[9]	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
<b>Studien für indirekte Vergleiche</b>				
Keine				
<b>Nicht randomisierte vergleichende Studien</b>				
Keine				
<b>Weitere Untersuchungen</b>				
Keine				

## Referenzliste zum Anhang c

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 26.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf).
2. Sanofi (2018): ODYSSEY Outcomes - Clinical Study Report (04.06.2018) - 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 - VERTRAULICH.
3. Sanofi (2012): EFC11570 2011-005698-21 ( EudraCT Number ) U1111-1127-4323 ( Other Identifier: UTN ) - ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab - ClinicalTrials.gov (NCT01663402). Stand des Eintrags: 14.02.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01663402>
4. Sanofi-Aventis Recherche & Developpement (2012): EFC11570 - 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 - EU-CTR (2011-005698-21). [Zugriff: 11.09.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005698-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21)
5. Sanofi Synthelabo India Private Limited (2014): EFC11570- Protocol Amend. 06 version02 dated 05-Dec-2013 NCT01663402 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - ODYSSEY Outcomes - WHO ICTRP (CTRI/2014/02/004387). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/02/004387>
6. sanofi-aventis Recherche & Development (2013): EFC11570 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Sar236553/Regn727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - WHO ICTRP (PER-026-13). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-13>
7. Sanofi-Aventis (2013): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of SAR236553/REGN727 on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome - WHO ICTRP (SLCTR/2013/034). Stand des Eintrags: 16.07.2018. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2013/034>
8. sanofi-aventis Recherche & Développement (2011): 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 - PharmNet.Bund (2011-005698-21, EFC11570). [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. (2018): Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine; 379(22):2097-107.

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

---

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Siehe Modul 4 des Dossiers zur erneuten Nutzenbewertung von Alirocumab vom 31.10.2018.

**Anhang 4-G: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**

Tabelle 4-17: Unerwünschte Ereignisse bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Any class	87 (94.6%)	81 (93.1%)
Infections and infestations	39 (42.4%)	45 (51.7%)
Nasopharyngitis	3 (3.3%)	8 (9.2%)
Upper respiratory tract infection	2 (2.2%)	5 (5.7%)
Influenza	4 (4.3%)	6 (6.9%)
Bronchitis	8 (8.7%)	6 (6.9%)
Urinary tract infection	8 (8.7%)	10 (11.5%)
Pneumonia	4 (4.3%)	4 (4.6%)
Sinusitis	4 (4.3%)	3 (3.4%)
Gastroenteritis	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Lower respiratory tract infection	4 (4.3%)	0
Cellulitis	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Respiratory tract infection	0	1 (1.1%)
Respiratory tract infection viral	0	1 (1.1%)
Herpes zoster	4 (4.3%)	0
Viral infection	0	1 (1.1%)
Pharyngitis	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Cystitis	3 (3.3%)	0
Tooth abscess	0	3 (3.4%)
Rhinitis	0	1 (1.1%)
Tooth infection	0	2 (2.3%)
Ear infection	0	1 (1.1%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Gastroenteritis viral	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Fungal skin infection	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Diverticulitis	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Sepsis	0	2 (2.3%)
Localised infection	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Acute sinusitis	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Postoperative wound infection	0	1 (1.1%)
Otitis externa	0	1 (1.1%)
Otitis media	1 (1.1%)	0
Urosepsis	1 (1.1%)	0
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	1 (1.1%)
Pyelonephritis	1 (1.1%)	0
Helicobacter gastritis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Periodontitis	2 (2.2%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Pyelonephritis acute	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Furuncle	1 (1.1%)	0
Pharyngitis streptococcal	1 (1.1%)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (1.1%)
Cholecystitis infective	1 (1.1%)	0
Oral candidiasis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Clostridium difficile colitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Eye infection	0	1 (1.1%)
Bronchitis bacterial	0	1 (1.1%)
Bronchitis viral	1 (1.1%)	0
Candida infection	0	1 (1.1%)
Sinusitis bacterial	1 (1.1%)	0
Herpes simplex	0	1 (1.1%)
Hordeolum	1 (1.1%)	0
Post procedural cellulitis	0	1 (1.1%)
Abdominal wall abscess	0	1 (1.1%)
Asymptomatic bacteriuria	1 (1.1%)	0
Bacterial diarrhoea	0	1 (1.1%)
Klebsiella infection	0	1 (1.1%)
Post procedural sepsis	1 (1.1%)	0
Vulval abscess	1 (1.1%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (9.8%)	15 (17.2%)
Basal cell carcinoma	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Prostate cancer	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Colon adenoma	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Skin papilloma	0	2 (2.3%)
Lipoma	2 (2.2%)	0
Adenocarcinoma of colon	0	1 (1.1%)
Squamous cell carcinoma	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Squamous cell carcinoma of skin	0	1 (1.1%)
Cancer pain	1 (1.1%)	0
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	0	1 (1.1%)
Meningioma	0	1 (1.1%)
Hair follicle tumour benign	0	1 (1.1%)
Metastatic neoplasm	1 (1.1%)	0
Skin cancer	0	1 (1.1%)
Tonsil cancer	0	1 (1.1%)
Brain neoplasm	0	1 (1.1%)
Cardiac myxoma	0	1 (1.1%)
Renal cancer	1 (1.1%)	0
Squamous cell carcinoma of the tongue	0	1 (1.1%)
Inflammatory pseudotumour	1 (1.1%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Tumour haemorrhage	1 (1.1%)	0
Blood and lymphatic system disorders	5 (5.4%)	10 (11.5%)
Anaemia	0	2 (2.3%)
Iron deficiency anaemia	1 (1.1%)	5 (5.7%)
Haemorrhagic anaemia	2 (2.2%)	0
Leukocytosis	0	3 (3.4%)
Nephrogenic anaemia	0	1 (1.1%)
Lymphadenopathy	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Polycythaemia	1 (1.1%)	0
Immune system disorders	2 (2.2%)	4 (4.6%)
Seasonal allergy	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Hypersensitivity	0	1 (1.1%)
Drug hypersensitivity	0	2 (2.3%)
Contrast media reaction	1 (1.1%)	0
Endocrine disorders	6 (6.5%)	2 (2.3%)
Hypothyroidism	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Hyperthyroidism	1 (1.1%)	0
Thyroid mass	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1 (1.1%)	0
Autoimmune thyroiditis	1 (1.1%)	0
Metabolism and nutrition disorders	10 (10.9%)	21 (24.1%)
Diabetes mellitus	1 (1.1%)	6 (6.9%)
Type 2 diabetes mellitus	0	2 (2.3%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	2 (2.3%)
Gout	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Hyperglycaemia	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Glucose tolerance impaired	1 (1.1%)	0
Hypokalaemia	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Hyperuricaemia	1 (1.1%)	0
Dehydration	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Decreased appetite	0	1 (1.1%)
Hyperkalaemia	0	1 (1.1%)
Hyponatraemia	0	1 (1.1%)
Hypomagnesaemia	0	1 (1.1%)
Metabolic acidosis	0	1 (1.1%)
Vitamin B12 deficiency	0	1 (1.1%)
Hypercalcaemia	0	2 (2.3%)
Abnormal loss of weight	1 (1.1%)	0
Vitamin B complex deficiency	0	1 (1.1%)
Hypophosphataemia	0	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Increased appetite	2 (2.2%)	0
Psychiatric disorders	8 (8.7%)	11 (12.6%)
Depression	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Anxiety	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Insomnia	2 (2.2%)	4 (4.6%)
Irritability	2 (2.2%)	0
Libido decreased	1 (1.1%)	0
Mental status changes	0	2 (2.3%)
Delirium	0	1 (1.1%)
Nightmare	0	1 (1.1%)
Delusion	1 (1.1%)	0
Nervous system disorders	26 (28.3%)	28 (32.2%)
Dizziness	6 (6.5%)	4 (4.6%)
Headache	5 (5.4%)	5 (5.7%)
Syncope	0	4 (4.6%)
Hypoaesthesia	3 (3.3%)	4 (4.6%)
Paraesthesia	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Sciatica	2 (2.2%)	0
Carpal tunnel syndrome	1 (1.1%)	0
Presyncope	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Memory impairment	3 (3.3%)	0
Dizziness postural	0	1 (1.1%)
Neuropathy peripheral	1 (1.1%)	0
Carotid artery stenosis	0	3 (3.4%)
Migraine	0	3 (3.4%)
Lethargy	0	1 (1.1%)
Tremor	1 (1.1%)	0
Cognitive disorder	0	1 (1.1%)
Lumbar radiculopathy	0	1 (1.1%)
Burning sensation	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Neuralgia	0	1 (1.1%)
Cervical radiculopathy	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Balance disorder	1 (1.1%)	0
Metabolic encephalopathy	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Seizure	1 (1.1%)	0
Dementia	0	1 (1.1%)
Polyneuropathy	0	1 (1.1%)
Transient global amnesia	0	1 (1.1%)
Head discomfort	1 (1.1%)	0
Migraine with aura	1 (1.1%)	0
Neuromuscular pain	1 (1.1%)	0
Amnestic disorder	1 (1.1%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Exertional headache	1 (1.1%)	0
Muscle contractions involuntary	0	1 (1.1%)
Myoclonus	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Parkinsonism	0	1 (1.1%)
Anterior interosseous syndrome	1 (1.1%)	0
Spinal cord compression	1 (1.1%)	0
Status migrainosus	1 (1.1%)	0
<b>Eye disorders</b>	<b>5 (5.4%)</b>	<b>12 (13.8%)</b>
Cataract	2 (2.2%)	5 (5.7%)
Vision blurred	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Visual impairment	0	1 (1.1%)
Ocular hyperaemia	0	1 (1.1%)
Eye haemorrhage	1 (1.1%)	0
Eye pain	1 (1.1%)	0
Myopia	0	1 (1.1%)
Eye irritation	1 (1.1%)	0
Retinal haemorrhage	0	2 (2.3%)
Eye pruritus	0	1 (1.1%)
Dark circles under eyes	0	1 (1.1%)
Eyelid irritation	0	1 (1.1%)
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	<b>5 (5.4%)</b>	<b>4 (4.6%)</b>
Vertigo	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Tinnitus	0	1 (1.1%)
Cerumen impaction	1 (1.1%)	0
Deafness neurosensory	1 (1.1%)	0
Otorrhoea	1 (1.1%)	0
Vestibular disorder	1 (1.1%)	0
<b>Cardiac disorders</b>	<b>22 (23.9%)</b>	<b>25 (28.7%)</b>
Angina pectoris	5 (5.4%)	6 (6.9%)
Atrial fibrillation	6 (6.5%)	6 (6.9%)
Palpitations	2 (2.2%)	2 (2.3%)
Bradycardia	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Ventricular extrasystoles	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Cardiac failure	1 (1.1%)	0
Cardiac failure congestive	0	2 (2.3%)
Ventricular tachycardia	0	2 (2.3%)
Sinus bradycardia	1 (1.1%)	0
Angina unstable	0	3 (3.4%)
Myocardial ischaemia	2 (2.2%)	0
Atrial flutter	0	1 (1.1%)
Supraventricular tachycardia	1 (1.1%)	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Extrasystoles	0	2 (2.3%)
Ischaemic cardiomyopathy	0	1 (1.1%)
Sinus tachycardia	1 (1.1%)	0
Aortic valve stenosis	1 (1.1%)	0
Bundle branch block right	0	1 (1.1%)
Supraventricular extrasystoles	0	1 (1.1%)
Pericarditis	0	2 (2.3%)
Cardiac arrest	0	1 (1.1%)
Atrioventricular block first degree	0	1 (1.1%)
Ventricular fibrillation	0	1 (1.1%)
Arrhythmia supraventricular	0	1 (1.1%)
Atrioventricular block complete	0	1 (1.1%)
Right ventricular failure	0	1 (1.1%)
Acute left ventricular failure	0	1 (1.1%)
Anginal equivalent	1 (1.1%)	0
<b>Vascular disorders</b>	<b>13 (14.1%)</b>	<b>22 (25.3%)</b>
Hypertension	8 (8.7%)	9 (10.3%)
Hypotension	2 (2.2%)	4 (4.6%)
Peripheral arterial occlusive disease	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Hypertensive crisis	0	1 (1.1%)
Haematoma	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Orthostatic hypotension	0	1 (1.1%)
Aortic aneurysm	0	1 (1.1%)
Deep vein thrombosis	0	1 (1.1%)
Hot flush	0	1 (1.1%)
Peripheral artery aneurysm	0	1 (1.1%)
Peripheral coldness	0	1 (1.1%)
Flushing	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Aortic arteriosclerosis	1 (1.1%)	0
Shock haemorrhagic	1 (1.1%)	0
Varicose vein ruptured	0	1 (1.1%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>21 (22.8%)</b>	<b>26 (29.9%)</b>
Cough	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Dyspnoea	8 (8.7%)	8 (9.2%)
Epistaxis	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (4.3%)	4 (4.6%)
Dyspnoea exertional	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Sleep apnoea syndrome	4 (4.3%)	0
Asthma	0	3 (3.4%)
Oropharyngeal pain	1 (1.1%)	0
Pleural effusion	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Acute respiratory failure	1 (1.1%)	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Rhinitis allergic	0	2 (2.3%)
Pulmonary mass	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.1%)
Haemoptysis	0	1 (1.1%)
Sinus congestion	0	1 (1.1%)
Wheezing	1 (1.1%)	0
Nasal congestion	1 (1.1%)	0
Pulmonary hypertension	0	1 (1.1%)
Atelectasis	0	1 (1.1%)
Respiratory failure	1 (1.1%)	0
Lower respiratory tract congestion	0	1 (1.1%)
Lung disorder	0	1 (1.1%)
Choking	0	1 (1.1%)
Hypoxia	0	1 (1.1%)
Bronchiectasis	1 (1.1%)	0
Oropharyngeal spasm	0	1 (1.1%)
Pharyngeal oedema	0	1 (1.1%)
Reflux laryngitis	1 (1.1%)	0
Nasal obstruction	1 (1.1%)	0
Oropharyngeal discomfort	1 (1.1%)	0
Rhonchi	1 (1.1%)	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>29 (31.5%)</b>	<b>30 (34.5%)</b>
Diarrhoea	5 (5.4%)	10 (11.5%)
Nausea	2 (2.2%)	7 (8.0%)
Gastroesophageal reflux disease	4 (4.3%)	2 (2.3%)
Dyspepsia	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Constipation	6 (6.5%)	3 (3.4%)
Abdominal pain	4 (4.3%)	1 (1.1%)
Abdominal pain upper	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Gastritis	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Vomiting	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Haemorrhoids	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Large intestine polyp	2 (2.2%)	2 (2.3%)
Inguinal hernia	1 (1.1%)	0
Hiatus hernia	2 (2.2%)	2 (2.3%)
Diverticulum intestinal	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Dental caries	1 (1.1%)	0
Chronic gastritis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Abdominal distension	0	1 (1.1%)
Diverticulum	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Gastritis erosive	0	1 (1.1%)
Haematochezia	0	1 (1.1%)
Dysphagia	0	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Abdominal discomfort	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Gingival bleeding	1 (1.1%)	0
Gastric ulcer	1 (1.1%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.1%)
Abdominal hernia	0	1 (1.1%)
Abdominal pain lower	1 (1.1%)	0
Oesophagitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Duodenal ulcer	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Food poisoning	1 (1.1%)	0
Gastric polyps	1 (1.1%)	0
Melaena	1 (1.1%)	0
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Intestinal obstruction	1 (1.1%)	0
Rectal polyp	0	1 (1.1%)
Alcoholic pancreatitis	0	1 (1.1%)
Oesophageal spasm	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	1 (1.1%)	0
Intestinal metaplasia	0	1 (1.1%)
Pancreatic disorder	1 (1.1%)	0
Abdominal mass	0	1 (1.1%)
Change of bowel habit	1 (1.1%)	0
Gastrointestinal pain	1 (1.1%)	0
Lip ulceration	0	1 (1.1%)
Oral contusion	0	1 (1.1%)
Dumping syndrome	1 (1.1%)	0
Hyperchlorhydria	1 (1.1%)	0
Rectal fissure	1 (1.1%)	0
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>5 (5.4%)</b>	<b>5 (5.7%)</b>
Cholelithiasis	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Hepatic steatosis	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Drug-induced liver injury	1 (1.1%)	0
Hepatosplenomegaly	0	1 (1.1%)
Non-alcoholic fatty liver	0	1 (1.1%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>10 (10.9%)</b>	<b>12 (13.8%)</b>
Rash	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Pruritus	1 (1.1%)	0
Eczema	0	1 (1.1%)
Dermatitis contact	0	1 (1.1%)
Psoriasis	2 (2.2%)	0
Dermatitis allergic	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Rash pruritic	0	1 (1.1%)
Pruritus allergic	1 (1.1%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Dermal cyst	0	1 (1.1%)
Actinic keratosis	0	1 (1.1%)
Diabetic foot	0	1 (1.1%)
Drug eruption	1 (1.1%)	0
Blister	0	1 (1.1%)
Ingrowing nail	0	1 (1.1%)
Skin mass	0	1 (1.1%)
Night sweats	0	1 (1.1%)
Skin exfoliation	1 (1.1%)	0
Dyshidrotic eczema	0	1 (1.1%)
Skin irritation	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Anhidrosis	1 (1.1%)	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>41 (44.6%)</b>	<b>42 (48.3%)</b>
Myalgia	5 (5.4%)	9 (10.3%)
Back pain	10 (10.9%)	7 (8.0%)
Arthralgia	9 (9.8%)	6 (6.9%)
Pain in extremity	3 (3.3%)	4 (4.6%)
Muscle spasms	6 (6.5%)	5 (5.7%)
Osteoarthritis	2 (2.2%)	2 (2.3%)
Musculoskeletal pain	7 (7.6%)	7 (8.0%)
Musculoskeletal chest pain	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Arthritis	1 (1.1%)	4 (4.6%)
Spinal osteoarthritis	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Neck pain	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Tendonitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Rotator cuff syndrome	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Bursitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Muscular weakness	3 (3.3%)	3 (3.4%)
Joint swelling	3 (3.3%)	2 (2.3%)
Spinal pain	1 (1.1%)	0
Rheumatoid arthritis	0	1 (1.1%)
Exostosis	1 (1.1%)	0
Plantar fasciitis	1 (1.1%)	0
Rhabdomyolysis	1 (1.1%)	0
Lumbar spinal stenosis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Limb discomfort	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Synovial cyst	1 (1.1%)	0
Flank pain	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Trigger finger	0	3 (3.4%)
Cervical spinal stenosis	1 (1.1%)	0
Dupuytren's contracture	0	1 (1.1%)
Muscle tightness	2 (2.2%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Joint effusion	0	1 (1.1%)
Synovitis	1 (1.1%)	0
Polymyalgia rheumatica	0	1 (1.1%)
Muscle atrophy	0	1 (1.1%)
Femoroacetabular impingement	0	1 (1.1%)
Joint stiffness	0	1 (1.1%)
Soft tissue swelling	0	1 (1.1%)
Joint lock	1 (1.1%)	0
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>11 (12.0%)</b>	<b>18 (20.7%)</b>
Acute kidney injury	4 (4.3%)	4 (4.6%)
Chronic kidney disease	0	3 (3.4%)
Nephrolithiasis	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Renal cyst	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Renal failure	0	1 (1.1%)
Renal impairment	0	1 (1.1%)
Renal colic	2 (2.2%)	0
Dysuria	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Urinary retention	1 (1.1%)	0
Ureterolithiasis	0	1 (1.1%)
Pollakiuria	0	1 (1.1%)
Nephropathy toxic	0	1 (1.1%)
Urinary incontinence	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Hydronephrosis	0	1 (1.1%)
Nocturia	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Renal mass	1 (1.1%)	0
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>4 (4.3%)</b>	<b>7 (8.0%)</b>
Benign prostatic hyperplasia	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Erectile dysfunction	1 (1.1%)	0
Prostatitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Breast pain	0	1 (1.1%)
Prostatomegaly	0	2 (2.3%)
Balanoposthitis	1 (1.1%)	0
Breast calcifications	0	1 (1.1%)
Vaginal discharge	0	1 (1.1%)
Breast cyst	0	1 (1.1%)
Endometrial atrophy	0	1 (1.1%)
Penile erythema	0	1 (1.1%)
<b>Congenital, familial and genetic disorders</b>	<b>2 (2.2%)</b>	<b>1 (1.1%)</b>
Gastrointestinal arteriovenous malformation	0	1 (1.1%)
Congenital ectopic pancreas	1 (1.1%)	0
Corneal dystrophy	1 (1.1%)	0

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
General disorders and administration site conditions	36 (39.1%)	32 (36.8%)
Non-cardiac chest pain	10 (10.9%)	10 (11.5%)
Chest pain	9 (9.8%)	6 (6.9%)
Fatigue	5 (5.4%)	6 (6.9%)
Injection site reaction	3 (3.3%)	6 (6.9%)
Oedema peripheral	10 (10.9%)	7 (8.0%)
Asthenia	3 (3.3%)	2 (2.3%)
Chest discomfort	2 (2.2%)	0
Pyrexia	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Peripheral swelling	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Pain	1 (1.1%)	0
Influenza like illness	0	1 (1.1%)
Sudden cardiac death	0	1 (1.1%)
Malaise	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Death	0	1 (1.1%)
Drug intolerance	0	1 (1.1%)
Injection site bruising	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Cyst	1 (1.1%)	0
Injection site haematoma	0	1 (1.1%)
Oedema	1 (1.1%)	0
Chills	1 (1.1%)	0
Injection site mass	2 (2.2%)	0
Condition aggravated	0	1 (1.1%)
Incarcerated hernia	0	1 (1.1%)
Temperature intolerance	1 (1.1%)	0
Medical device site joint pain	1 (1.1%)	0
Investigations	16 (17.4%)	14 (16.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (3.3%)	5 (5.7%)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.1%)	0
Blood pressure increased	1 (1.1%)	0
Weight increased	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Blood creatinine increased	1 (1.1%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	2 (2.3%)
C-reactive protein increased	0	1 (1.1%)
Haemoglobin decreased	1 (1.1%)	0
Blood glucose increased	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (1.1%)
Weight decreased	1 (1.1%)	0
Hepatic enzyme increased	0	1 (1.1%)
Prostatic specific antigen increased	0	1 (1.1%)
Blood bilirubin increased	0	1 (1.1%)
Blood uric acid increased	0	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Glomerular filtration rate decreased	1 (1.1%)	0
Blood urine present	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Carotid bruit	0	1 (1.1%)
Cardiac murmur	0	1 (1.1%)
Vitamin D decreased	0	1 (1.1%)
Blood sodium increased	0	1 (1.1%)
International normalised ratio increased	1 (1.1%)	0
Serum ferritin decreased	0	1 (1.1%)
Blood test abnormal	1 (1.1%)	0
Viral titre increased	0	1 (1.1%)
Blood chloride decreased	1 (1.1%)	0
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>27 (29.3%)</b>	<b>31 (35.6%)</b>
Accidental overdose	4 (4.3%)	2 (2.3%)
Fall	4 (4.3%)	9 (10.3%)
Contusion	5 (5.4%)	7 (8.0%)
Ligament sprain	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Road traffic accident	2 (2.2%)	3 (3.4%)
Post-traumatic pain	2 (2.2%)	4 (4.6%)
Laceration	1 (1.1%)	3 (3.4%)
Muscle strain	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Arthropod bite	0	3 (3.4%)
Procedural pain	0	1 (1.1%)
Rib fracture	0	1 (1.1%)
Meniscus injury	1 (1.1%)	0
Hand fracture	0	1 (1.1%)
Joint injury	0	1 (1.1%)
Tendon rupture	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Radius fracture	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Head injury	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Joint dislocation	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Ankle fracture	0	1 (1.1%)
Tooth fracture	1 (1.1%)	0
Wound	0	2 (2.3%)
Post procedural haemorrhage	1 (1.1%)	0
Animal bite	0	1 (1.1%)
Intentional overdose	1 (1.1%)	0
Arthropod sting	0	1 (1.1%)
Humerus fracture	1 (1.1%)	0
Ligament rupture	1 (1.1%)	0
Upper limb fracture	0	1 (1.1%)
Craniocerebral injury	1 (1.1%)	0
Post procedural haematuria	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Subcutaneous haematoma	0	1 (1.1%)

**Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Concussion	0	1 (1.1%)
Foreign body in eye	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Spinal compression fracture	1 (1.1%)	0
Procedural dizziness	0	1 (1.1%)
Radiation skin injury	0	1 (1.1%)
Lower limb fracture	1 (1.1%)	0
Foreign body in respiratory tract	1 (1.1%)	0
Skeletal injury	1 (1.1%)	0
Abdominal wall wound	0	1 (1.1%)
Vaginal laceration	0	1 (1.1%)
Wound haemorrhage	0	1 (1.1%)
Confusion postoperative	1 (1.1%)	0
Extra-axial haemorrhage	1 (1.1%)	0

Tabelle 4-18: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Any class	28 (30.4%)	31 (35.6%)
<b>Infections and infestations</b>	9 (9.8%)	7 (8.0%)
Bronchitis	0	1 (1.1%)
Urinary tract infection	2 (2.2%)	0
Pneumonia	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Lower respiratory tract infection	1 (1.1%)	0
Cellulitis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Diverticulitis	1 (1.1%)	0
Sepsis	0	1 (1.1%)
Urosepsis	1 (1.1%)	0
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	1 (1.1%)
Pyelonephritis	1 (1.1%)	0
Pyelonephritis acute	0	1 (1.1%)
Cholecystitis infective	1 (1.1%)	0
Post procedural cellulitis	0	1 (1.1%)
Abdominal wall abscess	0	1 (1.1%)
Post procedural sepsis	1 (1.1%)	0
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	3 (3.3%)	6 (6.9%)
Prostate cancer	0	1 (1.1%)
Adenocarcinoma of colon	0	1 (1.1%)
Cancer pain	1 (1.1%)	0
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	0	1 (1.1%)
Metastatic neoplasm	1 (1.1%)	0
Skin cancer	0	1 (1.1%)
Tonsil cancer	0	1 (1.1%)
Cardiac myxoma	0	1 (1.1%)
Renal cancer	1 (1.1%)	0
Squamous cell carcinoma of the tongue	0	1 (1.1%)
Inflammatory pseudotumour	1 (1.1%)	0
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	0	2 (2.3%)
Anaemia	0	1 (1.1%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (1.1%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	0	2 (2.3%)
Dehydration	0	1 (1.1%)
Metabolic acidosis	0	1 (1.1%)
<b>Psychiatric disorders</b>	0	3 (3.4%)
Mental status changes	0	2 (2.3%)

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Delirium	0	1 (1.1%)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>4 (4.3%)</b>	<b>6 (6.9%)</b>
Dizziness	0	1 (1.1%)
Syncope	0	1 (1.1%)
Carotid artery stenosis	0	1 (1.1%)
Migraine	0	1 (1.1%)
Cervical radiculopathy	1 (1.1%)	0
Metabolic encephalopathy	0	1 (1.1%)
Seizure	1 (1.1%)	0
Dementia	0	1 (1.1%)
Transient global amnesia	0	1 (1.1%)
Migraine with aura	1 (1.1%)	0
Myoclonus	1 (1.1%)	0
Spinal cord compression	1 (1.1%)	0
<b>Cardiac disorders</b>	<b>5 (5.4%)</b>	<b>9 (10.3%)</b>
Angina pectoris	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Atrial fibrillation	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Ventricular extrasystoles	0	1 (1.1%)
Cardiac failure	1 (1.1%)	0
Ventricular tachycardia	0	1 (1.1%)
Angina unstable	0	1 (1.1%)
Supraventricular tachycardia	0	1 (1.1%)
Pericarditis	0	1 (1.1%)
Cardiac arrest	0	1 (1.1%)
Atrioventricular block first degree	0	1 (1.1%)
Ventricular fibrillation	0	1 (1.1%)
Atrioventricular block complete	0	1 (1.1%)
Acute left ventricular failure	0	1 (1.1%)
<b>Vascular disorders</b>	<b>1 (1.1%)</b>	<b>5 (5.7%)</b>
Hypertension	0	1 (1.1%)
Hypotension	0	1 (1.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (1.1%)
Hypertensive crisis	0	1 (1.1%)
Deep vein thrombosis	0	1 (1.1%)
Shock haemorrhagic	1 (1.1%)	0
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>3 (3.3%)</b>	<b>5 (5.7%)</b>
Epistaxis	0	1 (1.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Asthma	0	1 (1.1%)
Acute respiratory failure	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Pulmonary embolism	0	1 (1.1%)
Respiratory failure	1 (1.1%)	0

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Gastrointestinal disorders	4 (4.3%)	4 (4.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.1%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1.1%)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Intestinal obstruction	1 (1.1%)	0
Alcoholic pancreatitis	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	1 (1.1%)	0
Gastrointestinal pain	1 (1.1%)	0
Hepatobiliary disorders	2 (2.2%)	0
Cholelithiasis	1 (1.1%)	0
Drug-induced liver injury	1 (1.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (4.3%)	3 (3.4%)
Musculoskeletal pain	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal chest pain	0	1 (1.1%)
Spinal osteoarthritis	1 (1.1%)	0
Intervertebral disc protrusion	0	1 (1.1%)
Rhabdomyolysis	1 (1.1%)	0
Lumbar spinal stenosis	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Cervical spinal stenosis	1 (1.1%)	0
Femoroacetabular impingement	0	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	3 (3.3%)	2 (2.3%)
Acute kidney injury	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Nephropathy toxic	0	1 (1.1%)
Renal mass	1 (1.1%)	0
General disorders and administration site conditions	7 (7.6%)	8 (9.2%)
Non-cardiac chest pain	4 (4.3%)	4 (4.6%)
Chest pain	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Sudden cardiac death	0	1 (1.1%)
Death	0	1 (1.1%)
Incarcerated hernia	0	1 (1.1%)
Medical device site joint pain	1 (1.1%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	5 (5.4%)	3 (3.4%)
Contusion	1 (1.1%)	0
Ligament sprain	1 (1.1%)	0
Tendon rupture	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Ankle fracture	0	1 (1.1%)
Post procedural haemorrhage	1 (1.1%)	0
Craniocerebral injury	1 (1.1%)	0
Radiation skin injury	0	1 (1.1%)
Confusion postoperative	1 (1.1%)	0
Extra-axial haemorrhage	1 (1.1%)	0

Tabelle 4-19: UE, die bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES zum Studienabbruch führten, differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Any class	12 (13.0%)	6 (6.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (1.1%)
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	0	1 (1.1%)
Nervous system disorders	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Dizziness	1 (1.1%)	0
Headache	1 (1.1%)	0
Memory impairment	2 (2.2%)	0
Dementia	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	1 (1.1%)	0
Abdominal pain upper	1 (1.1%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.3%)	0
Psoriasis	1 (1.1%)	0
Dermatitis allergic	1 (1.1%)	0
Pruritus allergic	1 (1.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.4%)	3 (3.4%)
Myalgia	0	2 (2.3%)
Back pain	1 (1.1%)	0
Arthralgia	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Muscle spasms	1 (1.1%)	0
Muscular weakness	1 (1.1%)	0
Joint swelling	1 (1.1%)	0
Rhabdomyolysis	1 (1.1%)	0
General disorders and administration site conditions	2 (2.2%)	1 (1.1%)
Injection site reaction	0	1 (1.1%)
Malaise	1 (1.1%)	0
Temperature intolerance	1 (1.1%)	0
Investigations	1 (1.1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.1%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.1%)	0
Intentional overdose	1 (1.1%)	0

Tabelle 4-20: UE, die bei statinintoleranten Patienten in der Studie OUTCOMES zum Tode führten, differenziert nach SOC und PT (Originaltabelle)

<b>Primary System Organ Class Preferred Term n(%)</b>	<b>Placebo (N=92)</b>	<b>Alirocumab (N=87)</b>
Any class	3 (3.3%)	4 (4.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	0	1 (1.1%)
Metastatic neoplasm	1 (1.1%)	0
Cardiac myxoma	0	1 (1.1%)
Cardiac disorders	1 (1.1%)	0
Cardiac failure	1 (1.1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.2%)	0
Acute respiratory failure	1 (1.1%)	0
Respiratory failure	1 (1.1%)	0
General disorders and administration site conditions	0	2 (2.3%)
Sudden cardiac death	0	1 (1.1%)
Death	0	1 (1.1%)

## 5.2 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Alirocumab/Praluent
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[Allgemeine Einleitung hier einfügen]</p> <p>Durch die Publikation der PCSK9-Inhibitor-Outcome-Studien FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES wurde der Nachweis erbracht, dass die PCSK9-Inhibitoren (PCSK9i) zu einer starken und stabilen Reduktion des LDL-C und dadurch zu einer Reduktion nicht-fataler kardiovaskulärer Ereignisse führen (insbesondere Reduktion nicht-fataler Myokardinfarkte (MI) und ischämische Schlaganfälle) (Sabatine et al., 2017, Schwartz et al., 2018). Die Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen waren in Bezug auf die primären Endpunkte signifikant und fielen zugunsten der PCSK9i-Therapie in ähnlicher Größe aus. Ferner traten bei keiner der beiden Studien relevante Unterschiede bei den unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen im Vergleich zum Placeboarm auf (Sabatine et al., 2017, Schwartz et al., 2018). Zudem zeigte eine Folgeauswertung der FOURIER Studie, dass es auch bei der Erreichung sehr niedriger LDL-C Werte (&lt;20 mg/dl) zu keinen Unterschieden bezüglich der sicherheitsrelevanten Ereignisse kam (Giugliano et al., 2017b). Ebenso konnte die Studie EBBINGHAUS aufzeigen, dass Evolocumab, auch bei sehr niedrig erreichten LDL-C Werten keinen Einfluss auf den kognitiven Status der Patienten hatte (Giugliano et al., 2017a).</p> <p>Die Ergebnisse der FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES Studien wurden bereits von der European Medicines Agency (EMA) zum Anlass genommen, beide PCSK9i mit einem vergleichbaren Zulassungstext zu versehen. So sind diese beide zur Reduktion des LDL-C bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder gemischter</p>	

Stellungnehmer: Amgen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dyslipidämie, die ihre LDL-C Zielwerte nicht erreichen, sowie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung zugelassen (Amgen, 2018, European Medicines Agency, 2019). Die EMA bestätigte hierdurch bereits die Relevanz und methodische Güte der PCSK9i-Outcome Studien für den europäischen Versorgungskontext.</p> <p>Die eindeutige klinische Evidenz führte auch dazu, dass die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gemeinsam mit der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) ein Konsenspapier publizierte, das die Kausalität zwischen der LDL-C Reduktion und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für die Behandlung mit PCSK9i bestätigte (Ferenec et al., 2017).</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Faktenlage, können die PCSK9i-Outcome-Studien daher nicht für die Nutzenbewertung außer Acht gelassen werden und sollten einer genaueren Prüfung im Rahmen des Nutzenbewertungsprozesses unterzogen werden. Die im folgenden dargelegten Positionen stellen die hierfür gültigen Hauptargumente der Firma Amgen dar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7. und S. 77	<p><b>1. Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung [...] nicht relevant.</b></p> <p><b>Argumentation IQWiG:</b></p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht korrekt umgesetzt. Eine möglicherweise klinisch notwendige Therapieeskalation wurde im Vergleichsarm während der Studie nicht umgesetzt.</p> <p><b>Zitat IQWiG:</b> „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.“</p>	<p><b><u>Studie ODYSSEY OUTCOMES</u></b></p> <p>In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten <math>\geq</math> 40 Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktrisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-) Therapie<sup>49</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C <math>\leq</math> 70 mg/dl oder Apo-B <math>\leq</math> 80 mg/dl oder non-HDL-C <math>\leq</math> 100 mg/dl<sup>50</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>51</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan aller zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die</p>

<sup>49</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

<sup>50</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>51</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq$  50 mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, aller zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $<$  25 mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $<$  15 mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie</p> <p>„[Die] 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. 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</p>	<p>lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.</p> <p>Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>52</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.</p> <p><i>Patientenpopulation a2)</i></p> <p>Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (<b>mST-Population</b>, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.</p>

<sup>52</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Lipidsenkern oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie.“</i></p> <p><b>Anmerkung Amgen:</b></p> <p>Amgen widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass die Studie ODYSSEY OUTCOMES per se nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist. Insbesondere die als Begründung aufgeführte Kritik des IQWiG einer nicht adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) kann nicht nachvollzogen werden. Hierbei möchte Amgen auch auf die ähnlich gelagerte Kritik des IQWiG beim erneuten Nutzenbewertungsverfahren zu Evolocumab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018) und die in Folge übermittelte schriftliche Stellungnahme von Amgen verweisen.</p> <p>Bei der adäquaten Umsetzung der zVT sind zwei Kernaspekte zu beachten, die vom IQWiG außer Acht gelassen wurden.</p> <p>1. Die vom IQWiG geforderte patientenindividuelle und über die Beobachtungsdauer dynamisch anpassbare lipidsenkende Therapie im Vergleichsarm ist grundsätzlich mit erheblichen methodischen Einschränkungen verbunden. Eine Umsetzung dieser Forderung würde zu einer verminderten internen Validität sowie zu einer reduzierten Aussagekraft des RCT führen. Folgende Aspekte sind dabei wesentlich:</p>	<p>Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in Frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.</p> <p>In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine adäquate Fallzahlplanung kann aufgrund der erhöhten Unsicherheit, die mit der erwarteten Effektgröße und Varianz in einer Studie einhergeht, bei der eine patienten-individuelle lipidsenkende Therapie im Vergleichsarm gefordert ist, kaum durchgeführt werden (Noordzij et al., 2010).</li> <li>• Eine unterschiedliche sich im Zeitverlauf verändernde Hintergrundtherapie im Vergleichsarm kann zu einer Verzerrung des „wahren“ Effekts der Intervention führen (Karanicolas et al., 2010). Wenn in einem RCT eine Ungleichbehandlung der Hintergrundtherapie in beiden Vergleichsarmen stattfindet, kann nicht mehr mit Sicherheit bestimmt werden, worauf der gemessene Effekt zurückzuführen ist („Performance Bias“) (Akobeng, 2008, Jüni et al., 2001).</li> <li>• Es ist kaum möglich, eine adäquate Verblindung („double blind“) aufrecht zu erhalten, wenn die Hintergrundtherapie im Placebo-Arm patientenindividuell im Verlauf der Studie angepasst werden kann. Der hohe Komplexitätsgrad einer fortlaufenden, verblindeten Dosisanpassung in beiden Vergleichsarmen wäre mit der praktischen Durchführung eines international und multizentrisch angelegten RCT nicht vereinbar. Alternativ müsste auf eine Verblindung verzichtet werden. In diesem Fall wäre</li> </ul>	<p>der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber mit Verzerrungen der zu messenden Effekte und des Sicherheitsprofils zu rechnen (Spieth et al., 2016). Die Verzerrung des Effekts durch eine unzureichende Verblindung ist auch durch empirische Evidenz aus Meta-Analysen bestätigt (Page et al., 2016, Wood et al., 2008). Bezüglich des Sicherheitsprofils kann es beispielsweise zu einer Verzerrung des Berichtsverhaltens von Studienärzten oder Probanden von unerwünschten Ereignissen, zu Behandlungsabbrüchen oder zu ungeplanten Änderungen bei der Therapie (z.B. in Folge des Auftretens eines Ereignisses) kommen (Akobeng, 2008, Ford und Norrie, 2016).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Umsetzung der Forderung des IQWiG nach einer patientenindividuellen und dynamischen Eskalation der Therapie im Vergleichsarm ist im Kontext konkurrierenden Leitlinienempfehlungen und Versorgungsstandards (z.B. Therapieempfehlungen oder Verfügbarkeit bestimmter lipidsenkender Therapien) in unterschiedlichen Ländern nicht möglich. In einem multizentrisch und internationalen RCT müssen immer die Empfehlungen und Standards mehrerer Länder</li> </ul>	<p>auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.</p> <p>Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>53</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>54</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte ≤ 70 mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen</p>

<sup>53</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>54</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt werden, sodass die Umsetzung einer singulären Perspektive de facto nicht realisierbar ist.</p> <p>Eine genauere Erläuterung der soeben aufgeführten Punkte und weiterführende Informationen können der schriftlichen Stellungnahme von Amgen (noch nicht veröffentlicht) im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Evolocumab entnommen werden.</p> <p>2. Zum Zeitpunkt der Planung der ODYSSEY OUTCOMES Studie lagen keine Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse für Ezetimib, Fibrate und Anionenaustauscher vor. Die Forderung eines höheren als in der ODYSSEY OUTCOMES Studie eingesetzten Anteils an Ezetimib, Fibraten und Anionenaustauschern ist daher nicht gerechtfertigt. Folgende Aspekte sind dabei wesentlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Einklang mit der vorhandenen Datenlage wird der Einsatz von Fibraten und Anionenaustauschern (als Monotherapie und in Kombination mit anderen Lipidsenkern) von der ESC/EAS regulär nicht empfohlen (Piepoli et al., 2016). Er ist nur in Ausnahmefällen angezeigt und sollte dabei auf die primären Anwendungsgebiete der Substanzen beschränkt werden (z.B. Fibrate zur Behandlung der Hypertriglyzeridämie) (Grundy et al., 2005). Anionenaustauscher werden darüber hinaus</li> </ul>	<p>Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Patientenpopulation b2)</i></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) eingeschlossen.</p> <p>Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oftmals schlecht toleriert und sind nicht zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen (Piepoli et al., 2016). Die Kritik des IQWiG, dass „lediglich 8,5% [der Patienten] überhaupt eine Kombinationstherapie [erhielten], davon 3,5% Ezetimib, 2,0% Fibrate und 0,1% Gallensäurebinder“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019) ist daher zurück zu weisen. Von einem höheren Einsatz an Fibraten und Gallensäurebindern kann aufgrund der Datenlage und Empfehlungen der ESC/EAS nicht ausgegangen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofern der Einsatz von Statinen alleine zur LDL-C Senkung nicht ausreicht, wird von der ESC/EAS lediglich die Kombination von Ezetimib mit Statinen empfohlen (Piepoli et al., 2016). Die Verabreichung von Ezetimib war in der ODYSSEY OUTCOMES Studie möglich. Der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Ezetimib erhielten betrug ca. 3% (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018). In Ausnahmefällen durfte die lipidsenkende Hintergrundtherapie auch im Studienverlauf</li> </ul>	<p>niedriger Dosierung aufwiesen. Diese Patienten wurden in der <i>a priori</i> definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der „dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>55</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.</p> <p>Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser</p>

<sup>55</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angepasst werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Anteil an Patienten, die in der ODYSSEY OUTCOMES zusätzlich Ezetimib erhielten entspricht den Erwartungen und liegt etwas unter dem in einer deutschen Population mit sehr hohem Risiko beobachteten Anteil von 5% (Amgen GmbH, 2018) und dem in der FOURIER-Studie beobachteten Anteil von 5,2%. Zusätzlich ist zu beachten, dass der Einsatz von Ezetimib in Deutschland durch die von der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV) für das Jahr 2019 beschlossenen Rahmenvereinbarung reguliert ist (GKV-Spitzenverband und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2018). Die Verordnungshöchstquoten betragen aktuell zwischen 3,4% (KV Bremen) und 7,8% (KV Mecklenburg-Vorpommern) und stellen damit die Obergrenze des in Deutschland zu erwarteten Anteils an Ezetimib-Verordnungen an allen Verordnungen lipidsenkender Therapien dar.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Amgen ist von der hohen klinischen Relevanz der publizierten PCSK9i-Outcome-Studien</p>	<p>Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).</p> <p>Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überzeugt und schlägt daher vor, dass die ODYSSEY OUTCOMES Studie als Datengrundlage für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p><b>2. Kommentar zu Ergebnissen bezüglich Mortalität und Morbidität</b></p> <p><b>Anmerkung Amgen:</b></p> <p>Wie unter Punkt 1 beschrieben, ist Amgen der Meinung, dass der ODYSSEY OUTCOMES Studie nicht per se die Relevanz für eine Nutzenbewertung abgesprochen werden kann. Geht man von der Bewertbarkeit der Studie aus, sollten jedoch die Ergebnisse der Studie auf Ebene der Gesamtpopulation für die Evaluation herangezogen werden, da diese aus methodischen Gründen die höchste Aussagenkraft aufweisen. Anzuführen sind hier insbesondere die statistische Power auf Ebene des primären und sekundären Endpunkts und die nach geografischer Region und LDL-C zu Studienbeginn stratifizierte Randomisierung. Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi (pU) führt in seinem Dossier signifikante Unterschiede zugunsten von Alirocumab für Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Morbidität an (Einzelendpunkte sowie Kombinationsendpunkte) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018).</p>	<p>eine Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den untersuchten Patientenpopulationen der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES für die beiden Patientenpopulationen getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Bewertung von Endpunkten aus der Kategorie Mortalität ist nach Auffassung des G-BA, insbesondere bei Langzeittherapien für chronische Erkrankungen, ein besonders hohes Maß der Validität der Ergebnisse vorauszusetzen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Dies deckt sich auch mit der zentralen Forderung des IQWiG, dass die Ergebnissicherheit eines Effekts das maßgebliche Kriterium zur Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017). Bei näherer Betrachtung der vom pU im Nutzendossier zu Alirocumab präsentierten Mortalitätsendpunkte <i>Tod jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod</i> und <i>KHK-bedingter Tod</i> ist ein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen nur beim Endpunkt <i>Tod jeglicher Ursache</i> festzustellen. Es wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass gemäß der biologischen Plausibilität, durch den Wirkmechanismus von Alirocumab begründet, primär ein signifikanter Effekt zugunsten von Alirocumab bei den Endpunkten <i>kardiovaskulärer Tod</i> und <i>KHK-bedingter Tod</i> hätte beobachtet werden müssen. Da bedingt durch das angewendete hierarchische Testverfahren lediglich ein nominal signifikanter Unterschied beim Endpunkt <i>Tod jeglicher Ursache</i> beobachtet wurde, stellt sich die Frage woraus dieser Effekt ableitbar ist, wenn die biologisch plausibel über eine PCSK9-Hemmung beeinflussbaren Mortalitätskategorien zur Erklärung ausscheiden.</p>	

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Klärung dieser Frage legt der pU keine detaillierte Erläuterung vor.</p> <p>Weiterhin unterscheidet sich die Beschreibung der Signifikanz beim Endpunkt <i>Tod jeglicher Ursache</i> zwischen der Darstellung des pU im Nutzendossier zu Alirocumab und der Darstellung der Ergebnisse der ODYSSEY OUTCOMES Studie im New England Journal of Medicine (NEJM) (Schwartz et al., 2018). In letzterer wird für den Endpunkt <i>death from any cause</i> kein signifikanter Unterschied berichtet, da eine Multiplizitätsadjustierung aufgrund der abgebrochenen hierarchischen Testung nicht durchgeführt werden konnte. Im Falle der Testung mehrerer Endpunkte in einer klinischen Studie, ist die durchgängige Einhaltung statistischer Regelwerke jedoch zur Bemessung, ob ein Ergebnis klinisch signifikant ist, erforderlich.</p> <p>Die biometrischen Regeln einer hierarchischen Auswertungsmethode (wie bei der Studie ODYSSEY OUTCOMES durchgeführt) besagen eindeutig, dass statistisch signifikante Ergebnisse in den später ausgewerteten Studienendpunkten nur dann entstehen können, wenn alle vorherigen Studienendpunkte statistisch signifikant waren.</p> <p>Die Regelwerke sind eindeutig: bei sekundären bzw. nachrangig getesteten Outcome-Parametern kann entweder eine Signifikanz vorliegen oder nicht. Wenn sie nicht vorliegt, gilt die Beobachtung bestenfalls als Trend oder hypothesengenerierend, nicht aber als</p>	

Stellungnehmer: Amgen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beleg. Genau diese notwendige Unterscheidung wird in der Endpunktdarstellung bei der Vollpublikation zu ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz et al., 2018), nicht aber im Dossier zu Alirocumab getroffen.</p> <p>Entsprechend diesen Ausführungen, kann somit geschlussfolgert werden, dass in der Studie ODYSSEY OUTCOMES kein Nachweis einer statistischen Signifikanz für den Endpunkt <i>Tod jeglicher Ursache</i> bzw. <i>death from any cause</i> erbracht werden konnte.</p> <p>Dies tangiert jedoch nicht die Bewertung anderer Endpunkte der Kategorie Morbidität. Die im Dossier zu Alirocumab berichteten Ergebnisse der kombinierten Endpunkte sind (im Gegensatz zu den Ergebnissen der Einzelendpunkte) deckungsgleich mit der Darstellung dieser Ergebnisse in der NEJM Publikation. Folglich können dieser Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. AKOBENG, A. K. 2008. Assessing the validity of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 47, 277-82.
2. AMGEN 2018. Fachinformation Repatha® (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
3. AMGEN GMBH 2018. IMS® Disease Analyzer Germany Hochrechnung der Zielpopulation von Repatha [data on file].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2019. *Summary of opinion (post authorization): Praluent* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42_en.pdf) [Accessed EMA/CHMP/44606/2019].
5. FERENC, B. A., GINSBERG, H. N., GRAHAM, I., RAY, K. K., PACKARD, C. J., BRUCKERT, E., HEGELE, R. A., KRAUSS, R. M., RAAL, F. J., SCHUNKERT, H., WATTS, G. F., BOREN, J., FAZIO, S., HORTON, J. D., MASANA, L., NICHOLLS, S. J., NORDESTGAARD, B. G., VAN DE SLUIS, B., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L., LANDMESSER, U., LAUFS, U., WIKLUND, O., STOCK, J. K., CHAPMAN, M. J. & CATAPANO, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 38, 2459-2472.
6. FORD, I. & NORRIE, J. 2016. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*, 375, 454-63.
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2016. *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Sitagliptin* [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_D-245\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf) [Accessed 22.02.2019].
8. GIUGLIANO, R. P., MACH, F., ZAVITZ, K., KURTZ, C., IM, K., KANEVSKY, E., SCHNEIDER, J., WANG, H., KEECH, A., PEDERSEN, T. R., SABATINE, M. S., SEVER, P. S., ROBINSON, J. G., HONARPOUR, N., WASSERMAN, S. M. & OTT, B. R. 2017a. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *New England Journal of Medicine*, 377, 633-643.
9. GIUGLIANO, R. P., PEDERSEN, T. R., PARK, J.-G., DE FERRARI, G. M., GACIONG, Z. A., CESKA, R., TOTH, K., GOUNI-BERTHOLD, I., LOPEZ-MIRANDA, J., SCHIELE, F., MACH, F., OTT, B. R., KANEVSKY, E., PINEDA, A. L., SOMARATNE, R., WASSERMAN, S. M., KEECH, A. C., SEVER, P. S. & SABATINE, M. S. 2017b. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*, 390, 1962-1971.
10. GKV-SPITZENVERBAND & KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2018. *Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2019 vom 01. Oktober 2018* [Online]. Available: [https://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf) [Accessed 20.02.2019].

11. GRUNDY, S. M., VEGA, G. L., YUAN, Z., BATTISTI, W. P., BRADY, W. E. & PALMISANO, J. 2005. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*, 95, 462-8.
12. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2017. *Allgemeine Methoden Version 5.0* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Accessed 22.02.2019 5].
13. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2018. *Evolocumab (heterozygote Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)* [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Evolocumab-D-345.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2351/2018-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Evolocumab-D-345.pdf) [Accessed 20.02.2019].
14. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2019. *Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)* [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab-D-409.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2728/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab-D-409.pdf) [Accessed 22.02.2019].
15. JÜNI, P., ALTMAN, D. G. & EGGER, M. 2001. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, 323, 42.
16. KARANICOLAS, P. J., FARROKHVAR, F. & BHANDARI, M. 2010. Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how? *Can J Surg*, 53, 345-8.
17. NOORDZIJ, M., TRIPEPI, G., DEKKER, F. W., ZOCCALI, C., TANCK, M. W. & JAGER, K. J. 2010. Sample size calculations: basic principles and common pitfalls. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 1388-93.
18. PAGE, M. J., HIGGINS, J. P., CLAYTON, G., STERNE, J. A., HROBJARTSSON, A. & SAVOVIC, J. 2016. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One*, 11, e0159267.
19. PIEPOLI, M. F., HOES, A. W., AGEWALL, S., ALBUS, C., BROTONS, C., CATAPANO, A. L., COONEY, M. T., CORRA, U., COSYNS, B., DEATON, C., GRAHAM, I., HALL, M. S., HOBBS, F. D. R., LOCHEN, M. L., LOLLGEN, H., MARQUES-VIDAL, P., PERK, J., PRESCOTT, E., REDON, J., RICHTER, D. J., SATTAR, N., SMULDERS, Y., TIBERI, M., VAN DER WORP, H. B., VAN DIS, I., VERSCHUREN, W. M. M., BINNO, S. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37, 2315-2381.
20. SABATINE, M. S., GIUGLIANO, R. P., KEECH, A. C., HONARPOUR, N., WIVIOTT, S. D., MURPHY, S. A., KUDER, J. F., WANG, H., LIU, T., WASSERMAN, S. M., SEVER, P. S., PEDERSEN, T. R., COMMITTEE, F. S. & INVESTIGATORS 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 376, 1713-1722.
21. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2018. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Alirocumab (Praluent®), Modul 4D, Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie* [Online]. Available: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2727/2018-10-31\\_Modul4D\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2727/2018-10-31_Modul4D_Alirocumab.pdf) [Accessed 22.02.2019].

22. SCHWARTZ, G. G., STEG, P. G., SZAREK, M., BHATT, D. L., BITTNER, V. A., DIAZ, R., EDELBERG, J. M., GOODMAN, S. G., HANOTIN, C., HARRINGTON, R. A., JUKEMA, J. W., LECORPS, G., MAHAFFEY, K. W., MORYUSEF, A., PORDY, R., QUINTERO, K., ROE, M. T., SASIELA, W. J., TAMBY, J. F., TRICOCI, P., WHITE, H. D., ZEIHNER, A. M., COMMITTEES, O. O. & INVESTIGATORS 2018. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 379, 2097-2107.
23. SPIETH, P. M., KUBASCH, A. S., PENZLIN, A. I., ILLIGENS, B. M., BARLINN, K. & SIEPMANN, T. 2016. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 1341-9.
24. WOOD, L., EGGER, M., GLUUD, L. L., SCHULZ, K. F., JUNI, P., ALTMAN, D. G., GLUUD, C., MARTIN, R. M., WOOD, A. J. & STERNE, J. A. 2008. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*, 336, 601-5.

**5.3 Stellungnahme Verband forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.**

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Alirocumab (Praluent®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Alirocumab 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.</p> <p>Die Bewertung wurde aufgrund des Antrags des Herstellers wegen Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt. Dabei handelte es sich maßgeblich um die neue kardiovaskuläre Outcome-Studie ODYSSEY OUTCOMES sowie zusätzliche, erweiterte Auswertungen einer bereits im vergangenen Verfahren vorgelegten Studie COMBO II.</p> <p>Die Bewertung wurde für zwei Patientengruppen durchgeführt, die sich aus den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben. Für (a) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, wurde eine maximal tolerierte</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für (b) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zu Lipidsenkung ausgeschöpft sind, waren nicht Gegenstand der Bewertung.</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen für beide Patientengruppen als nicht belegt an.</p>	
<p><b>Ausschluss der relevanten kardio-vaskulären Studie mit positiven Effekten ist nicht angemessen</b></p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass das IQWiG die kardiovaskuläre Outcome-Studie ODYSSEY OUTCOMES aus seiner Nutzenbewertung ausschließt. Das IQWiG stellt dabei zunächst fest, dass die untersuchten Patienten trotz einer über mehrere Wochen bereits intensivierten individuellen Therapie in der Run-in-Phase nicht die gewünschten LDL-C-Zielwerte erreicht hatten. Allerdings sei im weiteren Verlauf der Studie dennoch die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nur unzureichend umgesetzt worden, da eine weitere Eskalation der bestehenden lipidsenkenden Therapie nicht möglich</p>	<p><b><u>Studie ODYSSEY OUTCOMES</u></b></p> <p>In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten <math>\geq 40</math> Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktrisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-) Therapie<sup>56</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C <math>\leq 70</math> mg/dl oder Apo-B <math>\leq 80</math> mg/dl oder non-HDL-C <math>\leq</math></p>

<sup>56</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gewesen sei. Aus diesem Grund sei die Studie laut IQWiG insgesamt nicht relevant.</p> <p>Nach Auffassung des vfa untersucht die über 18000 Studienteilnehmer umfassende Outcome-Studie ODYSSEY OUTCOMES relevante Therapieziele und ist grundsätzlich von hoher Relevanz für die Nutzenbewertung. Die Vorgehensweise des IQWiG ist nach Auffassung des vfa weder angemessen noch sachgerecht. Festzustellen ist zum einen, dass die untersuchte Studienpopulation den der Anwendungsvoraussetzungen von Alirocumab entspricht. Zum anderen liegen (sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für die Teilpopulation mit nachgewiesener maximal tolerierter Statin-Vortherapie) konsistente, statistisch signifikante und klinisch relevanten Vorteile bei patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtmortalität, schweren kardiovaskulären Ereignissen sowie weiteren kardiovaskulären Vorteilen. Diese positiven Effekte wurden inzwischen auch von der Zulassungsbehörde im Rahmen eines „positive opinion“ des CHMP anerkannt. Der Ausschluss dieser Studienergebnisse durch das IQWiG erfolgt somit lediglich aufgrund der Restunsicherheit, ob bei Patienten, die trotz einer über mehrere Wochen bereits individuell intensivierten Therapie</p>	<p>100 mg/dl<sup>57</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>58</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan aller zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.</p> <p>Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>59</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.</p> <p><i>Patientenpopulation a2)</i></p> <p>Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (<b>mST-Population</b>, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere</p>

<sup>57</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>58</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq 50$  mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, aller zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $< 25$  mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $< 15$  mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

<sup>59</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die gewünschten LDL-C-Zielwerte nicht erreicht haben, eine weitere Eskalation mit einer Verbesserung LDL-C-Zielwerte möglich gewesen wäre. Diese Vorgehensweise ist jedoch nicht angemessen.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass die Studie ODYSSEY OUTCOMES relevant für Nutzenbewertung ist und vom G-BA im Rahmen seiner Bewertung angemessen berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.</p> <p>Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in Frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.</p> <p>In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.</p> <p>Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>60</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>61</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Patientenpopulation b2)</i></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die</p>

<sup>60</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>61</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) eingeschlossen.</p> <p>Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung aufwiesen. Diese Patienten wurden in der <i>a priori</i> definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der „dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>62</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.</p> <p>Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei</p>

<sup>62</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).</p> <p>Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den untersuchten Patientenpopulationen der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES für die beiden Patientenpopulationen getroffen werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

#### 5.4 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 720, A18-74, Version 1.0, Stand: 30.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung. Damit wird oft das Behandlungsziel bei geringem kardiovaskulärem Risiko erreicht, bei dem ein LDL-Cholesterin (LDL-C) unter 160 mg/dl empfohlen wird.</p> <p>Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,</li><li>2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,</li><li>3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),</li><li>4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,</li><li>5. Patientenpräferenzen.</li></ol> <p>Für die medikamentöse Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten ist bisher nur für Statine eindeutig belegt.</p> <p>Valide Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien für eine Reduktion der Sterblichkeit liegen für andere Lipidsenker wie z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, Fibrate oder Nikotinsäurederivate bisher nicht vor. Wegen der erwiesenen Wirksamkeit von Statinen sind placebokontrollierte Studien nur bei sehr niedrigem kardiovaskulärem Risiko vertretbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen („Primärprävention“) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei einem individuellen absoluten Risiko von <math>\geq 20\%</math>, innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird in aller Regel eine Statingabe empfohlen. In einigen Ländern wie beispielsweise den USA ist die Behandlungsschwelle niedriger.</p> <p>Das Vorhandensein atherosklerotischer Erkrankungen (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, symptomatische pAVK, abdominales Aortenaneurysma) oder einer familiären Hypercholesterinämie qualifiziert per se zur Indikation für Statine.</p> <p>Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine hohe Statindosierung kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben.</p> <p>Die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich unabhängig vom Ausgangswert des LDL-C. Sie korreliert mit der absoluten Senkung des LDL-C.</p> <p>Die Wirksamkeit einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist.</p> <p>Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit auch bei Frauen und älteren Patienten (&gt; 65 Jahre).</p> <p>In der Regel besteht die Indikation zur Behandlung mit einem Statin für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko (<math>\geq 20\%</math> in 10 Jahren) vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern (Colestyramin, Colestipol, Colesevelam, Ezetimib, Fibrate, Nikotinsäure) finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen. Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung auf die Lipidwerte zunächst die Sta-tindosierung in der Monotherapie gesteigert oder ein stärker wirksames Statin gewählt werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht.</p> <p>Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, z. B. familiären Hypercholesterinämien mit hohem kardiovaskulärem Risiko, können für ausgewählte Patienten gegebenenfalls auch Dreifachkombinationen, z. B. zur Vermeidung einer Lipidapherese, eingesetzt werden, obwohl auch hierzu sichere Belege zum Nutzen fehlen (1-3).</p> <p>Für Verordnungen im Rahmen der GKV ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (4).</p> <p><b>Alirocumab</b></p> <p>Alirocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer. Genetische Studien haben gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im PCSK9-Gen mit niedrigem LDL-C und einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind (5). PCSK9-Hemmer haben in</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienprogrammen für die Zulassung gezeigt, dass sie in der Monotherapie oder zusätzlich zu Statinen das LDL-C um gut 50 % senken können. Es wird erhofft, dass PCSK9-Hemmer in der Dauertherapie auch zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führen. Hierfür fehlen jedoch bisher eindeutige Belege aus klinischen Studien.</p> <p>Alirocumab ist zugelassen begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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</li><li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li></ul> <p>Im Jahr 2016 wurde der Zusatznutzen nach § 35a SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstmalig bewertet. Für den G-BA war für beide Teilanwendungsgebiete von Alirocumab ein Zusatznutzen nicht belegt (6).</p> <p>Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im August 2018 wird vom G-BA eine erneute Nutzenbewertung zu Alirocumab auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie OUTCOMES durchgeführt. Dabei sind Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, nicht Gegenstand der Bewertung (7).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 4, 7–8	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die vom G-BA festgelegten Subpopulationen (die sich teils auch aus der Zulassung ergeben) und die entsprechenden ZVT entsprechen denen aus dem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung (6).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab</p> <table border="1" data-bbox="315 735 1189 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 735 439 804">Fragestellung</th> <th data-bbox="439 735 792 804">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="792 735 1189 804">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 804 439 900">1</td> <td data-bbox="439 804 792 900">Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt<sup>b,c</sup></td> <td data-bbox="792 804 1189 900">maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 900 439 1050">2</td> <td data-bbox="439 900 792 1050">Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt<sup>c</sup></td> <td data-bbox="792 900 1189 1050">andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. 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 (Low Density Lipoprotein-Cholesterin)-Werte nicht erreichen  c. c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>Bei Fragestellung 1 führt der der G-BA Patienten an, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht</p>	Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b,c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt <sup>c</sup>	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>e) <u>Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen:</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul> <p>f) <u>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:</u></p> <p><b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- andere (<i>als Statine</i>) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.</li> </ul>
Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt <sup>b,c</sup>	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung									
2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt <sup>c</sup>	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreichen. Die Zielwerte von LDL-C werden aber vom G-BA nicht konkret benannt.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass als Therapieprinzip eine Titrationsstrategie (treat to target) zugrunde gelegt wird. Diese geht davon aus, dass für jeden Patienten ein individueller LDL-C-Wert als Schwelle für einen Behandlungsbeginn und auch ein Zielwert für das LDL-C festgelegt werden kann, der durch die Therapie erreicht werden soll. Bisher aber ist nicht bewiesen, dass eine Therapiestrategie mit einer fixen Dosierung der Lipidsenker (fire and forget) – insbesondere mit Dosierungen, für die in klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ein Nutzen belegt ist – der Titrationsstrategie unterlegen ist (3). Beispielsweise empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ACC/AHA (1) eine Strategie, die sich an dem individuellen Risiko der Patienten und nicht an fixen LDL-C-Werten orientiert (wenngleich die Leitlinie die Interventionsschwellen äußerst niedrig setzt) (8). Dass LDL-C-Werte nicht und vor allem nicht über alle Wirkstoffklassen von Lipidsenkern ohne Beleg als valider Surrogatparameter für patienten-relevante Endpunkte gelten können, beweisen die Erfahrungen v. a. mit Fibraten und den CETP-Hemmern (Torcetrapib, Dalcetrapib u. a.).</p> <p>Die Definition der Patientengruppen durch den G-BA anhand erreichter oder zu erreichender LDL-C-Werte, bei denen Alirocumab zum Einsatz kommen soll, muss vor diesem Hintergrund zumindest infrage gestellt werden.</p> <p>Selbst bei Akzeptanz der Titrationsstrategie und der entsprechenden Zielwerte bleiben Fragen zur Definition der Patientengruppen und ZVT offen:</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Es entspricht nicht den Erfahrungen, dass sich die Population der Fragestellung 1 eindeutig von der Population der Fragestellung 2 trennen lässt. Es ist möglich und in der Praxis nicht selten, dass Patienten in geringen/geringeren als den maximal zugelassenen Dosierungen Statine vertragen. Von dieser Gruppe die Patienten abzugrenzen, die Statine gar nicht einnehmen können (Population 2), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll.</p> <p>2. Wenn die Titrationsstrategie verfolgt wird und als Ziel das Erreichen bestimmter LDL-C-Werte definiert wird, ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Population 2 andere Lipidsenker nur als Monotherapie die ZVT darstellen sollen. Zudem ist es nicht dargelegt, warum die ZVT für die Population 2 sich von der für Population 1 unterscheiden soll (mit der Ausnahme, dass bei Fragestellung 1 Statine mit maximal tolerierter Dosis zusätzlich möglich sind).</p> <p>Wenn die Bewertung nach dem Konzept der Titrationsstrategie erfolgen soll, erscheint es somit logischer, die Aufteilung der Populationen in 1 und 2 aufzugeben und den Zusatznutzen von Alirocumab zusätzlich zur individuell maximal tolerierten medikamentösen (egal ob mit oder ohne Statine, aber unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten, Interaktionsgefahren etc. für alle Mittel) und diätetischen Maßnahmen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos in Abhängigkeit davon zu bestimmen, welche LDL-C-Werte die Patienten erreichen sollen – also beispielsweise bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko LDL-C &lt; 70 mg/dl und bei hohem Risiko LDL-C &lt; 100 mg/dl. Die ZVT entspräche dann der „individuell maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung“.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer und PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) infrage. Arzneimittel, die Nicotinsäure(derivate) enthalten, sind in Europa nicht mehr zugelassen. Alirocumab ist der zu bewertende Wirkstoff und kommt somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>zu 2. Gemäß der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung und kommt somit als nicht-medikamentöse Behandlungsoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA liegen für dieses Anwendungsgebiet vor:  Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse für verschreibungspflichtige Arzneimittel in der vorliegenden Indikation (Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III):</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine LDL-Apherese darf gemäß Richtlinie des G-BA (9) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bei nicht homozygoten, familiären Hypercholesterinämien zur LDL-Senkung angewandt werden bei Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann“. In der Richtlinie wird „nicht ausreichend“ nicht weiter konkretisiert. Dies ist bisher auch in Leitlinien nicht geschehen, sodass in diesem Punkt derzeit offenbar kein allgemein akzeptierter Standard existiert. Laut ASFA-Leitlinie liegt der Schwellenwert für eine LDL-Apherese bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung in verschiedenen Ländern zwischen 160 und 200 mg/dl, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung um 300 mg/dl. Ziel ist es, die LDL-C-Werte im zeitlichen Mittel um 60 % zu senken (8). Es erscheint jedoch notwendig, je nach individuellem Risiko der Patienten Indikationsschwellen und Zielwerte für das LDL-C im Rahmen von LDL-Apheresen zu formulieren. Erst durch eine solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Alirocumab darstellen würde.</p> <p>Zur zielwertgesteuerten Therapie (z. B. zu LDL-C &lt; 70 mg/dl bei sehr hohem Risiko wie zurzeit von der ESC gefordert), was in der Regel dann auch eine Hochdosistherapie mit Statinen („the higher the better“) bedeutet:</p> <p>Eine Hochdosis-Strategie mit einem Statin wurde in fünf bzw. sechs bereits älteren RCT mit demselben oder einem anderen Statin in niedrigerer, aber jeweils fixer und in der Regel Standarddosierung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für verschreibungspflichtige Lipidsenker liegt eine Verordnungseinschränkung vor (Nr. 35). Diese sind nur bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) ordnungsfähig.</li> <li>• Für Evolocumab (für heterozygot familiär und nicht-familiäre als auch für homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35a) und Alirocumab (nur heterozygot familiäre und nicht-familiäre Hypercholesterinämie, Nr. 35b) liegt jeweils eine Verordnungseinschränkung vor. Sie sind nicht ordnungsfähig, solange eine Therapie mit diesen Wirkstoffen mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist.</li> </ul> <p>Evolocumab bzw. Alirocumab sind nur ordnungsfähig bei Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</li> <li>○ mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen</li> </ul>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verglichen (10;11). In keiner dieser Studien wurde die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität gesenkt; nur in zwei dieser Studien (PROVE-IT (12), TNT (13)) findet sich im primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Insult + koronare Revaskularisation) ein geringer, aber signifikanter Vorteil für die hohe Statindosis von absolut 3,9 % in 2,1 Jahren nach akutem Koronarsyndrom bzw. 2,2 % nach 4,9 Jahren bei stabiler KHK. In Metaanalysen zu den Studien findet sich kein Einfluss auf die Gesamtmortalität (Relatives Risiko (RR) 0,95; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,87–1,03) oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 0,96; 95 % CI 0,86–1,08). Gefäßereignisse insgesamt (in den Studien unterschiedlich definiert, teils koronare Revaskularisationen umfassend) sind unter höheren Statindosen relativ um 12–15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,82–0,89 bzw. RR 0,88; 95 % CI 0,82–0,93) seltener (10;11).</p> <p>Der Nutzen einer zielwertgerichteten Therapie mit LDL-C-Werten unter 70 mg/dl gegenüber einer festen Dosierstrategie ist in RCT nie untersucht/belegt worden. In einer aktuellen RCT (EMPATHY, (10)) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Retinopathie (&gt; 5000 Patienten), werden Zielwerte &lt; 70 mg/dl mit Zielwerten &lt; 100 mg/dl verglichen: Im primären Endpunkt (erstes Auftreten tödlicher oder nichttödlicher kardialer, zerebraler oder anderer Gefäßereignisse) nach 37 Monaten keine signifikanten Unterschiede (5,1 % vs. 6,1 %; Hazard Ratio (HR) 0,84; 95 % CI 0,67–1,07; p = 0,15), die Gesamtmortalität bleibt unbeeinflusst (HR 1,21; 95 % CI 0,77–1,91).</p> <p>Eine aktuelle Metaanalyse von 34 RCT mit Statinen, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren findet keinen Vorteil bez. Gesamt- (RR 1,00) oder kardiovaskulärer Mortalität (RR 0,99), wenn LDL-C-Werte weiter als bis 100 mg/dl abgesenkt werden (14). Herzinfarkte werden auch bei</p>	<p>Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten, maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.</p> <p>Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (AM-RL Anlage XII):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolocumab (Beschluss vom 9. März 2016 und vom 6. September 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Zusatznutzen für alle Patientengruppen nicht belegt)</li> <li>• Alirocumab (Beschluss vom 4. Mai 2016, Ausführungen zu den Patientenpopulationen a und b werden durch den vorliegenden Beschluss ersetzt, Zusatznutzen für die Patientenpopulation c „Patienten, bei denen</li> </ul>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C-Ausgangswerten von schon &lt; 100 mg/dl weiter vermindert, jedoch relativ (RR 0,84) und absolut (2,89 auf 1000 Patientenjahre) geringer als über alle LDL-C-Ausgangswerte (RR 0,76) und vor allem bei LDL-C-Werten initial &gt; 160 mg/dl (RR 0,64 bzw. 8,82 auf 1000 Patientenjahre). Auch diese neuen Daten sprechen somit dagegen, dass eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung die geeignete ZVT für Fragestellung 1 darstellt – abgesehen davon, dass für andere Lipidsenker als Statine und in begrenztem Maße Ezetimib (nach IMPROVE-IT (15)) keine validen Daten dafür vorliegen, dass kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflusst werden.</p> <p>Zur ZVT für Fragestellung 2: Für andere Lipidsenker außer (nach IMPROVE-IT (15)) Ezetimib, die ja gemäß G-BA Optionen für die ZVT wären, besteht keine ausreichende Datenlage. Hier scheint es wichtiger, die Subpopulation mit Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen genauer zu definieren: Nach den Ergebnissen aus RCT sind in 10.000 Behandlungsjahren max. 10–20 Fälle von „Myalgien“ durch Statine zu erwarten. Bei Myopathien, d. h. Muskelbeschwerden plus &gt; 10-facher Kreatinkinase(CK)-Anstieg, ist es nur noch ein Fall auf 10.000 Behandlungsjahre und darunter dann jeder Fünfte mit Rhabdomyolyse – also zwei Rhabdomyolysen auf 100.000 Behandlungsjahre (16). Eine Zunahme von Myopathien unter hohen Statindosen ist wiederholt beschrieben, v. a. unter 80 mg Simvastatin (aber auch unter 80 mg Atorvastatin). Ein weiterer zu kritisierender Punkt ist die Formulierung „diätetische Therapie zur Lipidsenkung“. Diese Formulierung ist nicht mehr zeitgemäß und müsste grundsätzlich diskutiert werden (17).</p>	<p>medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ nicht belegt.)</p> <p>Therapiehinweise (AM-RL Anlage IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009) wurde mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben. Die Verordnung von Ezetimib war laut diesem Therapiehinweis als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung regelt im Anhang I – anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemäß dieser Richtlinie stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. So können LDL-Apheresen u.a. nur bei</li> </ul>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher hätten aus Sicht der AkdÄ folgende ZVT für diese Bewertung festgelegt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragestellung 1: Statine in Standarddosis eventuell in Kombination mit Ezetimib.</li> <li>• Fragestellung 2: Ezetimib; v. a. hätten konkrete Kriterien für Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen benannt werden müssen.</li> </ul>	<p>Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden sowie bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Statinen als Standard in der Versorgung von Patienten mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie benannt. Der Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien untersucht.</p> <p>Sofern mit einer maximal tolerierten Dosis der Statine keine ausreichende Senkung der LDL-C-Werte erreicht werden kann, wird eine Zusatztherapie mit Ezetimib empfohlen. Für Ezetimib liegt mit der Studie IMPROVE-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>IT<sup>63</sup> eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die statistisch signifikante Unterschiede im primären Morbiditätsendpunkt im Vergleich zu einer Therapie mit Simvastatin allein zeigt. Für die anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher) ist die vorliegende Evidenz in Bezug auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte limitiert.</p> <p>Als Fibrate kommen Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat infrage, wobei Bezafibrat und Gemfibrozil explizit nicht mit einem Statin kombiniert werden sollen. Auch bei Fenofibrat besteht der Warnhinweis, dass das Risiko einer ernsthaften Muskelschädigung erhöht ist, wenn ein Fibrat zusammen mit Statinen gegeben wird. Auf Basis der Zulassung können jedoch Anionenaustauscher (Colesevelam, Colestyramin) zusätzlich zu Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Nicht-Statins-Lipidsenker sind ansonsten in der Regel als Monotherapie nur für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, indiziert. Vorzugsweise ist bei einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Statinen eine Monotherapie von Ezetimib empfohlen.</p> <p>Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterinsenkung nicht erreicht werden, stellt laut Leitlinienempfehlung die LDL-Apherese ggf. zusätzlich zu</p>

63 Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer lipidsenkenden Therapie die nächste Option der Therapieeskalation dar. Auch wenn die Evidenzlage für die LDL-Apherese limitiert ist, stellt diese eine im Versorgungskontext etablierte und anerkannte Methode dar. Für die LDL-Apherese gelten die Regelungen der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.</p> <p>Eine Alternative zur LDL-Apherese stellen die PCSK-9-Inhibitoren dar. Diese können somit – unter Beachtung der Verordnungseinschränkungen in Anlage III – als weitere Optionen für Patienten, für die die anderen lipidsenkenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, angewendet werden.</p> <p>Die Patientengruppe, die mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht, ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens. Vorliegend sind entsprechend weder die LDL-Apherese noch Evolocumab Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
IQWiG Dossierbewertung S. 5–18,	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der Studienpool des pU umfasst für Fragestellung 1 die zwei Studien OUTCOMES und COMBO II. Hierbei werden vom pU jeweils die</p>	Siehe Ausführungen zur Gesamtbewertung (Seite 125).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4D, 226–380	<p>Teilpopulationen betrachtet, in denen Patienten mit einer maximal verträglichen Statintherapie (mST) vorbehandelt waren.</p> <p>Bezüglich Fragestellung 2 stellt der pU Daten zu einer entsprechenden Teilpopulation der Studie OUTCOMES lediglich ergänzend dar. Er leitet für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen von Alirocumab ab.</p> <p>Das IQWiG hält nur die mST-Teilpopulation der Studie COMBO II relevant für diese Nutzenbewertung und stellt die Studie OUTCOMES lediglich ergänzend dar.</p> <p><b>Studie COMBO II</b></p> <p>Die Studie war schon Teil der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab im Jahr 2016 und wurde damals vom IQWiG als einzig potenziell relevante bewertet (18) und die Ergebnisse des dann vom pU nachgereichten Addendums zur Studie als schließlich relevant (19). Im Resultat blieb es bei der Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“, was auch der abschließenden Bewertung des G-BA entsprach (6).</p> <p>Für die jetzige Bewertung hat der pU wieder Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II (mST-Population: Population mit maximal tolerierter Statintherapie als Hintergrund) vorgelegt, jedoch mit geringfügig abweichenden Kriterien hinsichtlich der Zusammensetzung und mit den (2016 nicht vom pU eingereichten) Daten der finalen Analyse 07/2015. Die Ergebnisse der mST-Population aus COMBO II (s. u.) zieht der pU für die Fragestellung 1 heran.</p> <p><b>Studie OUTCOMES</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie OUTCOMES lag bei der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab im Jahr 2016 noch nicht vor. Sie wurde erst im November 2018 publiziert. Der pU zieht für die beiden Fragestellungen jeweils Teilpopulationen aus der OUTCOMES-Studie heran (s. u.).</p> <p><b>Ein-/Ausschlusskriterien</b></p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Erwachsene mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (KHK, pAVK, in der Anamnese ischämischer Insult, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 plus mindestens zwei weitere Risikofaktoren) und mit LDL-C-Werten von 70 mg/dl oder mehr bei Hypercholesterinämie Fredrickson IIa+b.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Erwachsene <math>\geq 40</math> Jahre mit akutem Koronarsyndrom (ACS) 4-52 Wochen vor Studienbeginn, trotz intensiver lipidsenkender LDL-C <math>\geq 70</math> mg/dl oder Apo-B <math>\geq 80</math> mg/dl oder non-HDL-C <math>\geq 100</math> mg/dl.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>RCT, doppelblind, parallel, 2:1 Randomisierung vs. Ezetimib (Alirocumab 479 Patienten, Ezetimib 262 Patienten).</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>RCT, doppelblind, parallel, 1:1 Randomisierung vs. Placebo (Alirocumab 9462 Patienten, Placebo 9462 Patienten).</p> <p><b>Studiendauer</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
IQWiG Dossier- bewertung S. 76	<p><u>Studie COMBO II</u> Drei Wochen Screening, 104 Wochen Behandlung, acht Wochen Nachbeobachtung.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u> 2–16 Wochen Screening (für Verträglichkeit und Injektionstechnik), Behandlung bis 1613 primäre Endpunktereignisse oder 24 Monate nach Ende der Randomisierung (max. 64 Monate), 30 Tage Nachbeobachtung.</p> <p>Tabelle 2: Angaben zum OUTCOMES-Studienverlauf</p> <table border="1" data-bbox="315 794 1189 1177"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alirocumab + lipidsenkende Therapie</th> <th>Placebo + lipid- senkende Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)</td> <td>29,8</td> <td>31,4</td> </tr> <tr> <td>Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>34,3</td> <td>34,1</td> </tr> <tr> <td>Morbidität</td> <td>34,0</td> <td>33,9</td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen</td> <td>keine Angaben</td> <td>keine Angaben</td> </tr> <tr> <td colspan="3">SD: Standardabweichung</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Dosierung</b></p> <p><u>Studie COMBO II</u> Alirocumab: 75 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12; dann 75 mg alle zwei Wochen weiter oder 150 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C-Wert in Woche 8 noch <math>\geq 70</math> mg/dl.</p>		Alirocumab + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipid- senkende Therapie	Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)	29,8	31,4	Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)			Gesamtüberleben	34,3	34,1	Morbidität	34,0	33,9	Nebenwirkungen	keine Angaben	keine Angaben	SD: Standardabweichung			
	Alirocumab + lipidsenkende Therapie	Placebo + lipid- senkende Therapie																					
Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)	29,8	31,4																					
Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)																							
Gesamtüberleben	34,3	34,1																					
Morbidität	34,0	33,9																					
Nebenwirkungen	keine Angaben	keine Angaben																					
SD: Standardabweichung																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ezetimib: 10 mg/d p.o. durchgehend.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Alirocumab: 75 mg s.c. alle zwei Wochen im ersten Monat, ab Monat 2 weiter 75 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C &lt; 50 mg/dl oder 150 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C ≥ 50mg/dl. Dosisreduktion bei LDL-C &lt; 25 mg/dl, Pause bei LDL-C &lt; 15mg/dl.</p> <p>Placebo: alle zwei Wochen s.c.</p> <p><b>Messinstrumente</b></p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Primär: Änderung des LDL-C.</p> <p>Sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und UE.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Primär: Kombinationsendpunkt aus KHK-Tod, nicht fatalem Infarkt, nicht fatalem ischämischem Insult, Hospitalisierung wegen instabiler Angina.</p> <p>Sekundär: Einzelkomponenten, weitere kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, unerwünschte Ereignisse (UE) wie Blutungen, Allergien, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p><b>Studienpopulationen</b></p> <p>Angaben beziehen sich auf die vom pU gebildeten Teilpopulationen aus COMBO II und OUTCOMES für die Fragestellungen 1 (jeweils daraus mST-Teilpopulation) und 2.</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Alirocumab 262 Patienten, Ezetimib 140 Patienten. Parameter (in Hinblick auf Größe) ausgeglichen, im Mittel: Alter 61 Jahre; 35 % aus Nordamerika, 25 % aus Westeuropa, 26 % aus Osteuropa; Erstdiagnose vor zehn Jahren; Fredrickson IIa 63 % und IIb 27 %; LDL-C zu Beginn 105 mg/dl; kardiovaskuläre Ereignisse zuvor 96 %; KHK 91 %; Diabetes mellitus Typ 2 29 %.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Alirocumab 4417 Patienten, Ezetimib 4373 Patienten, aus Westeuropa: 25 %, Osteuropa: 29 %, Nordamerika: 18 %.</p> <p>Charakteristika ausgeglichen: im Mittel Alter 58 Jahre; LDL-C 91 mg/dl; STEMI 36 %, NSTEMI 49 %, instabile Angina pectoris (IA) 16 %; Hypertonus 56 %; Diabetes mellitus Typ 2 22 %; familiäre KHK 32 %; Zeit seit ACS elf Wochen.</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation: Alirocumab 233 Patienten, Ezetimib 227 Patienten, aus Westeuropa: 26 %, Osteuropa: 6 %, Nordamerika: 53 %.</p> <p>Parameter (angesichts Größe) ausgeglichen: im Mittel Alter 64 Jahre; LDL-C 147 mg/dl; STEMI 21 %, NSTEMI 63 %, IA 16 %; Hypertonus 75 %; Diabetes mellitus Typ 2 28 %; familiäre KHK 52 %; Zeit seit ACS 14 Wochen.</p> <p><b>Subgruppen</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Die relevante Teilpopulation für Frage 1 wird vom pU definiert als: Patienten mit maximal tolerierter Statindosis (mST-Population), definiert als 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin täglich oder niedrigere Dosis bei Unverträglichkeit oder aufgrund Begleitmedikation.</p> <p>Der Definition kann zugestimmt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung: 40 mg Rosuvastatin sollen lt. Fachinfo nur in Ausnahmen eingesetzt werden) und vom pU ausreichend umgesetzt: 80,3 % der insgesamt 402 Patienten hatten 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin täglich als Basis.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Vom pU definiert als 80 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Rosuvastatin oder niedrigere Dosis aufgrund Unverträglichkeit (Muskelschmerzen, CK-Erhöhung, Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statin) oder wegen Begleitmedikation.</p> <p>Dem ist grundsätzlich zuzustimmen, wenngleich die Kriterien für Unverträglichkeit nicht weiter konkretisiert sind. De facto: Alirocumab-Gruppe: 37,7 % Rosuvastatin; 50,4 % Atorvastatin; Kombinationen mit Statin 8,2 %, darunter Ezetimib 3,1 %.</p> <p>Placebo-Gruppe: 39,2 % Rosuvastatin; 50,0 % Atorvastatin; Kombinationen mit Statin 8,8 %, darunter Ezetimib 3,8 %.</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Statinunverträglichkeit vom pU nicht konkreter definiert, lediglich als „Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr Statinen“.</p> <p>Alirocumab-Gruppe: 37,3 % keine Lipidsenker; 33,9 % Ezetimib; 12,4 % Fibrate; 4,3 % Gallensäurebindende Wirkstoffe; 12,4 % Kombinationen mit Statin.</p> <p>Placebo-Gruppe: 40,1 % keine Lipidsenker; 29,5 % Ezetimib; 7,5 % Fibrate; 4,8 % Gallensäurebindende Wirkstoffe; 11,9 % Kombinationen mit Statin.</p> <p>Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten ohne jede medikamentöse lipidsenkende Therapie. Der pU schreibt dazu: „37,7 % der statinintoleranten Patienten im Alirocumab- und 40,1 % im Vergleichsarm bekamen aufgrund ärztlicher Entscheidung neben der Studienmedikation keine weitere lipidmodifizierende Therapie.“ Da zudem auch Kombi-nationstherapien zur Lipidsenkung nicht zur ZVT des G-BA für Patienten mit Statinunverträglichkeit gehören, erhielten in der Kontrollgruppe weniger als 50 % eine vom G-BA vorgegebene ZVT. Laut pU werden deshalb „die Daten lediglich informativ als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.“</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 20–29,  Dossier pU Modul 4 D</p>	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p><b><u>Studie COMBO II (mST)</u></b> 1,9 % vs. 2,1 %; RR 0,89 (95 % CI 0,22–3,67); p = 0,8726</p> <p><b><u>Studie OUTCOMES</u></b></p> <p>Gesamt:</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Gesamtbewertung (Seite 125).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4,1% vs. 3,5%; HR 0,85 (95 % CI 0,73–0,98); p = 0,0261</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 3,0 % vs. 3,7 %; HR 0,79 (95 % CI 0,63–1,00); p = 0,046</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 5,6 % vs. 5,3 %; HR 1,01 (95 % CI 0,46–2,20); p = 0,933</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>Infarkt, nicht fatal: 3,4 % vs. 2,1% RR 1,60 (95 % CI 0,44–5,83); p = 0,474</p> <p>ischämischer Insult: 0,4 % vs. 0 %</p> <p>stationär wegen IA: 0,4 % vs. 0,7 %; RR 0,51 (95 % CI 0,03–9,42); p = 0,735</p> <p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 0,4 % vs. 1,4 %; RR 0,24 (95 % CI 0,02–2,64); p = 0,314</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt:</p> <p>MACE: 9,5 % vs. 11,1%; HR 0,85 (95 % CI 0,78–0,93); p &lt; 0,0003</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 6,6 % vs. 7,6 %; HR 0,86 (95 % CI 0,77–0,96); p = 0,0058</p> <p>ischämischer Insult: 1,1 % vs. 1,6 %; HR 0,73 (95 % CI 0,57–0,93); p = 0,0097</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stationär wegen IA: 0,4 % vs. 0,6 %; HR 0,61 (95 % CI 0,41–0,92); p = 0,0177</p> <p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 1,7 % vs. 2,0 %; HR 0,87 (95 % CI 0,64–1,19); p = 0,3833</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation:</p> <p>MACE: 9,2 % vs. 11,5 %; HR 0,78 (95 % CI 0,68–0,89); p &lt; 0,0002</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 6,8 % vs. 8,0 %; HR 0,83 (95 % CI 0,71–0,97); p = 0,0171</p> <p>ischämischer Insult: 1,1 % vs. 1,6 %; HR 0,67 (95 % CI 0,47–0,97); p = 0,033</p> <p>stationär wegen IA: 0,5 % vs. 0,8 %; HR 0,61 (95 % CI 0,36–1,02); p = 0,057</p> <p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 1,9 % vs. 1,9%; HR 0,98 (95 % CI 0,79–1,20); p = 0,8357</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ:</p> <p>MACE: 18,0 % vs. 26,0%; HR 0,65 (95 % CI 0,43–0,96); p = 0,036</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 14,6 % vs. 22,5%; HR 0,62 (95 % CI 0,40–0,95); p = 0,030</p> <p>ischämischer Insult: 2,6 % vs. 3,5 %; HR 0,69 (95 % CI 0,24–01,98); p = 0,257</p> <p>stationär wegen IA: 0,9 % vs. 0,0 %; p = 0,153</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 3,9 % vs. 3,1 %; HR 1,22 (95 % CI 0,45–3,27); p = 0,522</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST):</u> keine Daten</p> <p><u>Studie OUTCOMES:</u></p> <p>Gesamt: keine Daten</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: keine Daten</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Daten</p> <p><b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>84,0 % vs. 84,3 %</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: 75,8 % vs. 77,1 %; RR 0,98 (95 % CI 0,968–0,999); p = 0,0348</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 76,5 % vs. 77,1 %</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Angaben</p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>27,5 % vs. 26,4 %; RR 1,04 (95 % CI 0,74–1,46); 0,851</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: 23,3 % vs. 24,9 %; RR 0,94 (95 % CI 0,89–0,98]; p = 0,0108</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 23,8 % vs. 26,2 %; RR 0,91 (95 % CI 0,85–0,98); p = 0,097</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 38,6 % vs. 34,4 %; RR 1,12 (95 % CI 0,88–1,43); p = 0,343</p> <p><b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>Allergien: 8,4 % vs. 7,1 %; RR 1,18 (95 % CI 0,57–2,41); p = 0,737</p> <p>Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 3,4 % vs. 1,4 %; RR 2,40 (95 % CI 0,53–10,98); p = 0,269</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt:</p> <p>Allergien: 7,9 % vs. 7,8 %; RR 1,02 (95 % CI 0,92–1,12); p = 0,7585</p> <p>Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 3,8 % vs. 2,1 %; RR 1,77 (95 % CI 1,50–2,15); p &lt; 0,0001</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation:</p> <p>Allergien: 8,0 % vs. 7,2 %; RR 1,11 (95 % CI 0,96–1,28); p = 0,212</p> <p>Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 4,2 % vs. 2,5 %; RR 1,68 (95 % CI 1,33–2,12); p &lt; 0,001</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Daten</p> <p><b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> 10,3 % vs. 9,3 %; RR 1,11 (95 % CI 0,59–2,08); p = 0,797</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u> Gesamt: 3,6 % vs. 3,4 %; RR 1,06 (95 % CI 0,91–1,23); p = 0,4606</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 3,5 % vs. 3,7 % RR 0,95 (95 % CI 0,77–1,18]; p = 0,711</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 6,4 % vs. 8,8 %; RR 0,73 (95 % CI 0,38–1,39); p = 0,530</p> <p><b>Todesfälle</b></p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> 1,9 % vs. 2,1 %; OR 0,89 (95 % CI 0,21–3,77); p = 0,8727</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u> Gesamt: 1,9 % vs. 2,4 %; 0,81 (95 % CI 0,67–0,99); p = 0,0385</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 1,6 % vs. 2,1 % OR 0,77 (95 % CI 0,56–1,05); p = 0,0986</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Angaben</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
Dossier pU Modul 4 D S. 201	<p><u>Subgruppen (OUTCOMES-Studie)</u></p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale zum primären Endpunkt „schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der Studie OUTCOMES</p> <table border="1" data-bbox="315 603 1202 868"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUTCOMES gesamt (p-Wert)</th> <th>OUTCOMES-mST (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,1924</td> <td>0,0457</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td>0,1752</td> <td>0,0373</td> </tr> <tr> <td>Basis-Non-HDL-C</td> <td>0,1652</td> <td>0,0266</td> </tr> <tr> <td colspan="3">HDL-C: HDL-Cholesterin</td> </tr> </tbody> </table>		OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)	MACE			Alter	0,1924	0,0457	Region	0,1752	0,0373	Basis-Non-HDL-C	0,1652	0,0266	HDL-C: HDL-Cholesterin												
	OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)																											
MACE																													
Alter	0,1924	0,0457																											
Region	0,1752	0,0373																											
Basis-Non-HDL-C	0,1652	0,0266																											
HDL-C: HDL-Cholesterin																													
Dossier pU Modul 4 D S. 202	<p>Tabelle 4: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale weiterer Endpunkte in der Studie OUTCOMES</p> <table border="1" data-bbox="315 995 1202 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUTCOMES gesamt (p-Wert)</th> <th>OUTCOMES-mST (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td>0,0129</td> <td>0,0940</td> </tr> <tr> <td>Tod + Infarkt + Insult</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,0938</td> <td>0,0268</td> </tr> <tr> <td>CV-Mortalität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Basis-LDL-C</td> <td>0,0319</td> <td>0,2542</td> </tr> <tr> <td>CV-Ereignisse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Basis-LDL-C</td> <td>0,0368</td> <td>0,9085</td> </tr> </tbody> </table>		OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)	Mortalität			Region	0,0129	0,0940	Tod + Infarkt + Insult			Alter	0,0938	0,0268	CV-Mortalität			Basis-LDL-C	0,0319	0,2542	CV-Ereignisse			Basis-LDL-C	0,0368	0,9085	
	OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)																											
Mortalität																													
Region	0,0129	0,0940																											
Tod + Infarkt + Insult																													
Alter	0,0938	0,0268																											
CV-Mortalität																													
Basis-LDL-C	0,0319	0,2542																											
CV-Ereignisse																													
Basis-LDL-C	0,0368	0,9085																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="315 395 1205 710"> <tr> <td>KHK-Ereignisse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td>0,0887</td> <td>0,0210</td> </tr> <tr> <td>KHK-Tod</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Basis-LDL-C</td> <td>0,0456</td> <td>0,6721</td> </tr> <tr> <td>Ischämischer Schlaganfall</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,0615</td> <td>0,0460</td> </tr> <tr> <td>Statindosis</td> <td>0,2574</td> <td>0,0333</td> </tr> <tr> <td colspan="3">CV: kardiovaskulär; LDL-C: LDL-Cholesterin</td> </tr> </table> <p>Im Detail zeigt sich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• im Alter &lt; 65 Jahre in der OUTCOMES-mST-Teilpopulation kein Einfluss auf:              ischämische Schlaganfälle:              HR 0,91 (95 % CI 0,57–1,45); p = 0,6816              Tod + Infarkt + Insult:              HR 0,88 (95 % CI 0,75–1,03); p = 0,1125</li> <li>• in Westeuropa in der OUTCOMES-gesamt Population kein Einfluss auf:              Mortalität:              HR 1,211 (95 % CI 0,788–1,861); p = 0,308</li> <li>• in Westeuropa in der OUTCOMES-mST-Teilpopulation kein Einfluss auf:              KHK-Ereignisse:              HR 1,02 (95 % CI 0,81–1,29); p = 0,8374</li> <li>• bei einem Basis-LDL-C &lt;100 mg/dl in der OUTCOMES-gesamt Population kein Einfluss auf:</li> </ul>	KHK-Ereignisse			Region	0,0887	0,0210	KHK-Tod			Basis-LDL-C	0,0456	0,6721	Ischämischer Schlaganfall			Alter	0,0615	0,0460	Statindosis	0,2574	0,0333	CV: kardiovaskulär; LDL-C: LDL-Cholesterin			
KHK-Ereignisse																										
Region	0,0887	0,0210																								
KHK-Tod																										
Basis-LDL-C	0,0456	0,6721																								
Ischämischer Schlaganfall																										
Alter	0,0615	0,0460																								
Statindosis	0,2574	0,0333																								
CV: kardiovaskulär; LDL-C: LDL-Cholesterin																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MACE: HR 0,908 (95 % CI 0,812–1,017); p = 0,0946</p> <p>CV-Tod: HR 1,026 (95 % CI 0,822–1,280); p = 0,8273</p> <p>CV-Ereignisse: HR 0,925 (95 % CI 0,843–1,015); p = 0,1003</p> <p>KHK-Ereignisse: HR 0,938 (95 % CI 0,852–1,034); p = 0,1958</p> <p>KHK-Tod: HR 1,073 (95 % CI 0,842–1,367); p = 0,5776</p> <p>Für die absolute Reduktion an Ereignissen zeigt sich in der OUTCOMES-Gesamtpopulation für das Basis-LDL-C für folgende Endpunkte ein Interaktionstest p &lt; 0,001 (20):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MACE (primärer Endpunkt)</li> <li>• KHK-Ereignis</li> <li>• CV-Ereignis</li> <li>• Tod + Infarkt + Insult</li> </ul> <p>Bei Basis-LDL-C-Werten unter 100 mg/dl waren die absoluten Ereignisraten unter Alirocumab und Placebo nicht different.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 27–29	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation eignet sich grundsätzlich die mST-Teilpopulation der Studie COMBO II (Vergleich von Alirocumab mit Ezetimib als Add-on zu maximal</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Alirocumab aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach Kapitel 5 §14 VerfO des G-BA. Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tolerierter Statintherapie). Allein diese Teilpopulation der COMBO-II-Studie wird vom IQWiG für diese Frage herangezogen – kann aber keinen zusätzlichen Nutzen (oder geringeren) Nutzen zeigen – was von der Studiengröße auch nicht zu erwarten war.</p> <p>Das IQWiG betrachtet die OUTCOMES-Studie insgesamt nicht und hält auch die mST-Teilpopulation der OUTCOMES-Studie für eine Nutzenbewertung im Vergleich zur ZVT des G-BA für ungeeignet. Wenn der ZVT des G-BA gefolgt würde, die nach Auffassung der AkdÄ kritisch zu bewerten ist (s. o.), erscheint die Einschätzung des IQWiG schlüssig: Auch die mST-Teilpopulation der Studie OUTCOMES erhielt in der Kontrollgruppe keine maximale medikamentöse Lipidsenkung, schon allein deswegen, weil weniger als 10 % zusätzlich zu der (individuell maximal dosierten) Statintherapie andere Lipidsenker und insbesondere kein Ezetimib erhielten (wie z. B. in der mST-Teilpopulation der COMBO-II-Studie), für das ein signifikanter, wenngleich gering ausgeprägter zusätzlicher Nutzen gegenüber alleiniger Statintherapie gezeigt wurde (s. o).</p> <p>Auch wenn das Konzept der OUTCOMES-Studie als akzeptabel zur Nutzenbewertung von Alirocumab betrachtet würde (Vergleich einer Add-on-Gabe zu einer bereits intensiven Statintherapie mit dem Ziel, die LDL-C- Werte unter 70 mg/dl zu senken), so lassen v. a. die Subgruppenanalysen an einem relevanten Nutzen für die hiesige Versorgungssituation zweifeln: Die Mortalität war in Westeuropa unter Alirocumab numerisch höher als unter Placebo (HR 1,21) und auch in der Gesamtpopulation war die absolute Reduktion von Ereignissen wie MACE (primärer Endpunkt), KHK-Ereignissen, kardiovaskulären Ereignissen und die Kombination aus Tod, Infarkt und Insult nicht signifikant höher, wenn die Ausgangs-LDL-C-Werte oberhalb von 100</p>	<p>Dyslipidämie entweder 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 bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</p> <p>Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulationen a) und b), diese wurden nochmals wie folgt unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a1) Erwachsene Patienten (<b>ohne</b> 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;</li> <li>a2) Erwachsene Patienten (<b>mit</b> 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;</li> <li>b1) Erwachsene Patienten (<b>ohne</b> bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit primärer</li> </ul>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg/dl lagen – was bei einem mittleren Ausgangswert von 92 mg/dl für den Großteil der Patienten in der Studie OUTCOMES zutrifft. Zudem stellte das Alter für mehrere patientenrelevante Endpunkte einen effektmodifizierenden Faktor dar. Somit bleibt auch bei Akzeptanz der Studie OUTCOMES insgesamt als Datenbasis unklar, ob überhaupt und wenn ja, für welche Patienten Alirocumab einen Zusatznutzen darstellen könnte.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Population auch keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann.</p>	<p>(heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt;</p> <p>b2) Erwachsene Patienten (<b>mit</b> 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.</p> <p><u>zu Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie ODYSSEY OUTCOMES wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Die Daten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II sind für die erneute Nutzenbewertung von Alirocumab relevant. Nach einer Behandlungszeit von 104 Wochen zeigten sich dabei bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Patientengruppe a2) nicht belegt ist.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b1)</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). Da in dieser Studie jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). In dieser Studie wurde jedoch ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b> Wie ausgeführt, hält die AkdÄ die Festlegung der ZVT durch den G-BA grundsätzlich für kritikwürdig.</p> <p><b>Fragestellung 1</b></p>	<p>Siehe Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Seite 102).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT ist für Alirocumab nicht belegt. Auch bei Berücksichtigung der Daten aus der OUTCOMES-Studie bleibt unklar, für welche Patienten Alirocumab einen Zusatznutzen haben könnte.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG und der Einschätzung des pU an, ein Zusatznutzen ist für Alirocumab gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT ist nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; CIR0000000000000625.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. guidance.nice.org.uk/cg181. Published date: July 2014. Stand: September 2016.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2019-02-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf) (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). Berlin, 15. Februar 2019 2019.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006; 354: 1264-1272.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Alirocumab: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse>. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 4. Mai 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Alirocumab: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5352/2018-10-04\\_AM-RL-XII\\_Alirocumab-erneute-NB\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5352/2018-10-04_AM-RL-XII_Alirocumab-erneute-NB_TrG.pdf). Berlin, 4. Oktober 2018.
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – Evidence-based approach from the writing committee of the american society for apheresis: the seventh special issue. J Clin Apher 2016; 31: 149-162.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung): <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1749/MVV-RL-2018-10-18-iK-2019-01-17.pdf> (letzter Zugriff: 11. Februar 2019). Zuletzt geändert am 18. Oktober 2018, veröffentlicht im BAnz AT 16.01.2019 B5. in Kraft getreten am 17. Januar 2019.
10. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L 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: 1670-1681.
11. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172-1180.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504.

13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
14. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M et al.: Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C Lowering: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1566-1579.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
16. Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
17. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al.: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050-2062.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte- Nr. 362: [https://www.iqwig.de/download/A15-47\\_Alirocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Köln, Auftrag: A15-47, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 362, Stand: 11. Februar 2016.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47). IQWiG-Berichte- Nr. 383: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1346/A16-16\\_Alirocumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1346/A16-16_Alirocumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf). Köln, Auftrag: A16-16, Version 1.0, IQWiG-Berichte-Nr. 383, Stand: 14. April 2016.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.

## 5.5 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	22.02.2019
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent®)
Stellungnahme von	<i>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausschluss der Studie ODYSSEY OUTCOMES</b></p> <p>Die Studie ODYSSEY OUTCOMES wird vom IQWiG aus der Bewertung ausgeschlossen. Zur Begründung wird Seitens des IQWiG folgendes ausgeführt:</p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Die Studie ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesteriämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie infrage kommt, abzuleiten.</i></p> <p><i>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.</i></p>	<p><b><u>Studie ODYSSEY OUTCOMES</u></b></p> <p>In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten <math>\geq</math> 40 Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-) Therapie<sup>64</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C <math>\leq</math> 70 mg/dl oder Apo-B <math>\leq</math> 80 mg/dl oder non-HDL-C <math>\leq</math> 100 mg/dl<sup>65</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>66</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan aller zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.</p>

<sup>64</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

<sup>65</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>66</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq$  50 mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, aller zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $<$  25 mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $<$  15 mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.</i></p> <p>Dem Nutzendossier des Herstellers lässt sich entnehmen, dass die ODYSSEY OUTCOMES Patienten beider Studienarme neben einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie noch weitere Lipid-modifizierende Therapien inklusive dem vom IQWiG geforderten Ezetimib erhielten. Zudem ist es zielführend, während der Studienlaufzeit die Hintergrundtherapie stabil zu halten, damit sich Änderungen der Hintergrundtherapie nicht zu Ungunsten der Ergebnisse der Kontrollgruppe auswirken.</p> <p>Dennoch hat das IQWiG einen weiteren Eskalationsbedarf im Kontrollarm der Studie mit Ezetimib sehen. Ezetimib ist ein Wirkstoff, der gemäß Therapiehinweis des G-BA vom 17.12.2009 über eine Änderung der AM-RL für den Hauptteil der ODYSSEY OUTCOMES Studienpopulation als unwirtschaftlich angesehen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009) und dessen Einsatz</p>	<p>Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>67</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.</p> <p><i>Patientenpopulation a2)</i></p> <p>Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (<b>mST-Population</b>, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.</p> <p>Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.</p> <p>In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten</p>

<sup>67</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dem deutschen Versorgungsalltag entspricht. Seit 22.11.2018 jedoch, d. h. nach Einreichung des Nutzendossiers durch den Hersteller, liegt ein G-BA Beschluss zur Aufhebung der besagten AM-RL vor. (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019)</p> <p>Den Ausschluss einer Primärstudie aus der Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen sieht Daiichi Sankyo als nicht gerechtfertigt an.</p>	<p>im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In-Phase festgelegten lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.</p> <p>Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>68</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>69</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine Reduktion der LDL-C-Werte ≤ 70 mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab</p>

<sup>68</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>69</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Patientenpopulation b2)</i></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktrisiko) eingeschlossen.</p> <p>Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung aufwiesen. Diese Patienten wurden in der <i>a priori</i> definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der „dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>70</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.</p> <p>Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).</p>

<sup>70</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den untersuchten Patientenpopulationen der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES für die beiden Patientenpopulationen getroffen werden.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009. *BAnz. Nr. 45*, p. 1090.

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Aufhebung des Therapiehinweises zu Ezetimib vom 22. November 2018. *BAnz AT*, p. B1.

## 5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreis-laufforschung e.V

Datum	<< 22.02.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Alirocumab/Praluent®>>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.(DGK)</i> <i>Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.(DGfN)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</i> <i>D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.&gt;&gt;</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1 Einleitung</b></p> <p>Ziel der medikamentösen Lipid-senkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere von Herzinfarkt und Schlaganfall. Die Dyslipidämie stellt einen der wesentlichen kausalen Risikofaktoren kardiovaskulärer Ereignisse dar.[1, 2] Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher. Dieser kausale Zusammenhang ist gut belegt.[3, 4]</p> <p>Die Inhibierung des Enzyms Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bewirkt eine Hemmung des intrazellulären LDL-Rezeptorabbaus. Darüber wird das Recycling hepatozytärer LDL-Rezeptoren gesteigert, was unmittelbar zu einer vermehrten Aufnahme von Lipoproteinen (vor allem LDL) aus dem Blut in die Leber führt.[5, 6]. Auch Statine senken die LDL-Serumkonzentration über Hochregulation des LDL-Rezeptors, welche transkriptionell vermittelt wird.</p> <p>Nachdem im Jahr 2002 erstmals genetische Varianten von PCSK9 als eine Ursache der familiären Hypercholesterinämie identifiziert und damit PCSK9 als Therapieziel wahrgenommen wurde,[7] steht nun durch die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwicklung von PCSK9-Antikörpern eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen und effizienten Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeit zugelassenen Vertreter dieser Therapiekategorie sind der vollhumane monoklonale Immunglobulin G2-Antikörper Evolocumab (<i>Amgen</i>) und der vollhumane monoklonale Immunglobulin G1-Antikörper Alirocumab (<i>Sanofi</i>). Die Entwicklung des Peptidbasierten Bococizumab, ein teilhumanisierter PCSK9-Antikörper, wurde im November 2016 eingestellt. Weitere PCSK9-Inhibitoren, u.a. der PCSK9-antisense Wirkstoff Inclisiran (<i>The Medicines Company</i>), befinden sich in der klinischen Prüfung.</p> <p>Für Alirocumab liegt eine umfangreiche Studienevidenz vor, die zeigt, dass es unter der Therapie alleine oder zusätzlich zu oralen Lipidsenkern zu einer LDL-C Senkung um 50-60% kommt. Vor wenigen Monaten wurden die Ergebnisse einer randomisierten Endpunktstudie veröffentlicht, die zeigt, dass Alirocumab bei PatientInnen nach einem akuten Koronarsyndrom zusätzlich zur gegenwärtigen Standardtherapie die Rate zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse vermindert.[8, 9] Diese internationale multizentrische Studie kommt der Aufforderung nach, den Zusatznutzen von Alirocumab vor dem Hintergrund der existierenden Lipid-senkenden Therapien auf das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen.</p>	
<p><b>2 Stand des Wissens</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zugelassen ist Alirocumab, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre oder nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) In Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei PatientInnen, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li><li>(2) Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei PatientInnen mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3 Dossier und Bewertung von Alirocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie</b></p> <p><b>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie festgelegt für</p> <p>(A) PatientInnen, für die Statine infrage kommen: <b>die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;</b></p> <p>(B) PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>andere (als Statine) Lipidsenker</b> (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) <b>als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;</b></p> <p>(C) PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen:  <b>§ 1 die LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</b></p> <p>Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist eine Definition der <b>zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> schwierig. Statine <i>per se</i> können nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden, da Alirocumab erst <u>zusätzlich</u> zu einer maximal tolerierbaren Statindosis zugelassen ist.</p> <p>Im Rahmen einer maximalen Lipidtherapie könnten theoretisch Fibrate und Ionenaustauscherharze erwogen werden. Für beide Therapieprinzipien liegen aber keine klinischen Studien vor, die nach</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heutigen Kriterien eine Ereignisreduktion zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie mit Statinen ausreichend belegen könnten.[10]</p> <p><b>Fibrate</b> sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder das HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit ist der Einsatz eines Fibrats bei PatientInnen mit isoliert hohem LDL-Cholesterin nicht indiziert.</p> <p><b>Austauscherharze</b> werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von PatientInnen kaum akzeptiert.</p> <p>Für <b>Ezetimib</b> wurde im Vergleich zu Statinen eine zusätzliche LDL-C Senkung und die Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse in der IMPROVE-IT Studie dokumentiert.[11] Allerdings</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde im Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 festgestellt, „Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.“ (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf</a>) Auch der IQWiG-Abschlussbericht zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie von 2011 konnte keinen Nutzen, Schaden oder Zusatznutzen einer Behandlung mit Ezetimib im Vgl. zu Placebo bei PatientInnen mit einer Statinhintergrundtherapie, auf Basis der damals verfügbaren Studien, feststellen. Der Therapiehinweis zu Ezetimib wurde erst am 22.11.2018 mit Beschluss des G-BA aufgehoben (<a href="https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3589/">https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3589/</a>). Damit ist festzuhalten, dass zum Zeitpunkt der Planung der Endpunktstudien mit PCSK9-Hemmern keine positiven Empfehlungen des IQWiG oder des G-BA zum Einsatz von Ezetimib existierten. Die LDL-C Senkung durch Ezetimib ist dramatisch geringer ausgeprägt als die LDL-C Senkung durch Alirocumab, so dass Ezetimib aus wissenschaftlicher Sicht per se keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.[11]</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.2 Studien</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Alirocumab beruhte auf den Ergebnissen von mehreren randomisierten kontrollierten klinischen Studien (<i>randomized controlled trials</i>, RCT), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie untersuchten.</p> <p>In die randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische ODYSSEY LONG TERM-Studie wurden 2341 PatientInnen aus 27 Ländern eingeschlossen.[12] Das Einschlusskriterium war ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil und eine unzureichende LDL-C-Senkung trotz Statintherapie in der maximal tolerierten Dosis. Es erfolgte eine 2:1-Aufteilung in eine 2-wöchentliche Gabe von Alirocumab 150 mg oder Placebo als subkutane Injektion über einen Zeitraum von 78 Wochen. Nach 24 Wochen lag der LDL-C-Spiegel in der Alirocumab-Gruppe durchschnittlich 61% unter dem Ausgangswert, während der LDL-C-Spiegel in der Placebo-Gruppe nicht signifikant verändert war</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Kapitel 5 §14 VerfO des G-BA legte der pharmazeutische Unternehmer die Daten der jeweils relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(+0,8%). Nach 78 Wochen lag die LDL-C-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert in der Alirocumab-Gruppe bei -52% versus +3,6% in der Placebo-Gruppe. ODYSSEY LONG TERM zeigte eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie.</p> <p>Die Effektivität dieser LDL-C Senkung, zusätzlich zu allen verfügbaren LDL-C senkenden Therapien sowie die Sicherheit und die Verträglichkeit wurden in weiteren Phase III Studien bestätigt:</p> <p>ODYSSEY COMBO II zeigte, dass Alirocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statindosis eine höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib vermittelt (-49,5% versus 18,3% nach 52 Wochen, <math>p &lt; 0,001</math>). Es erreichte ein deutlich höherer Anteil der PatientInnen den Zielwert von LDL-C <math>&lt; 70</math> mg/dl durch Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (77% vs. 45% nach 24 Wochen, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>[13]</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie bestätigte doppelblind den Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei PatientInnen mit einer Statintoleranz.[14]</p> <p>Die ODYSSEY ESCAPE-Studie demonstrierte den LDL-C senkenden Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei PatientInnen, die bereits regelmäßig durch eine LDL-C-Apherese behandelt werden.[15]</p> <p>Die Ergebnisse bestätigten sich in <u>Meta-Analysen</u>.[16]</p> <p>Sowohl die Effektivität als auch die sehr gute Verträglichkeit von Alirocumab werden durch die <u>klinische Erfahrung</u> im täglichen Einsatz der Substanz und in <u>Register-Studien</u> bestätigt.</p>	
	<p><b>Gegenstand der derzeitigen Nutzenbewertung stellt nun die ODYSSEY-OUTCOME Studie dar.</b></p>	<p><b><u>Studie ODYSSEY OUTCOMES</u></b></p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ODYSSEY-OUTCOME randomisierte 18.924 PatientInnen mit einem akuten Koronarsyndrom innerhalb der letzten 12 Monate und LDL-C-Konzentration <math>\geq 70</math> mg/dl (1,8 mM/L), welche alle mit einer intensiven oder maximal tolerierten Statintherapie behandelt wurden, auf die zusätzliche Gabe des PCSK9-Inhibitors Alirocumab oder Placebo.[17] Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,8 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (MACE) (9,5 versus 11,1%). Die Gesamtsterblichkeit war numerisch mit 3,5% (N=334 Todesfälle) versus 4,1% (N=392 Todesfälle) reduziert (Hazard ratio 0,85; 95% Konfidenzintervall 0,73-0,98; jedoch keine statistische Signifikanz aufgrund hierarchischer Testung). Unter Alirocumab wurden 190 Erst-Ereignisse und 385 Ereignisse insgesamt verhindert. Die Hazard ratio für nicht-tödliche Ereignisse betrug 0.87 (95%</p>	<p>In der multizentrischen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie ODYSSEY OUTCOMES wurden ca. 19.000 Patienten <math>\geq 40</math> Jahre eingeschlossen, die 4 bis 52 Wochen vor Studienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) erlitten hatten. Im Zeitraum der Run-In-Phase von 2 bis 16 Wochen erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Optimierung ihrer lipidsenkenden (Statin-) Therapie<sup>71</sup>. Alle Patienten, die trotz dieser intensivierten lipidsenkenden Therapie ihre Zielwerte nicht erreichten (LDL-C <math>\leq 70</math> mg/dl oder Apo-B <math>\leq 80</math> mg/dl oder non-HDL-C <math>\leq 100</math> mg/dl<sup>72</sup>), wurden randomisiert und erhielten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>73</sup>) oder Placebo (jeweils subkutan alle zwei Wochen). In beiden Studienarmen sollte in der Behandlungsphase die lipidsenkende Therapie und die Diät gemäß der Run-in-Phase ohne weitere Anpassungen (außer bei Unverträglichkeit) fortgeführt werden, da die Zielsetzung der Studie vorgab, die Basistherapie mit Statinen ohne weitere Eskalation langfristig stabil zu halten.</p>

<sup>71</sup> Bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufwiesen, konnten andere lipidsenkende Therapien in der Run-In-Phase herangezogen werden.

<sup>72</sup> Abkürzungen: Apo-B: Apolipoprotein B; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin.

<sup>73</sup> Falls im Monat 2 der LDL-C-Wert  $\geq 50$  mg/dl betrug, wurde die Dosis auf 150 mg Alirocumab (subkutan, alle zwei Wochen) erhöht. Des Weiteren konnte bei einem LDL-C-Wert  $< 25$  mg/dl eine Reduktion der Alirocumab-Dosis von 150 mg auf 75 mg bzw. bei LDL-C-Wert  $< 15$  mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Messungen ein Absetzen von Alirocumab und die Umstellung auf Placebo erfolgen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>confidence interval: 0.82 to 0.93) und für Tod 0.83 (95% confidence interval: 0.71 to 0.97) bei einer starken Korrelation der nicht-tödlichen Ereignisse mit der Gesamtsterblichkeit.[18] In Übereinstimmung mit den bisher zur Verfügung stehenden Anti-PCSK9-Antikörper-Studien bestätigt sich eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit des Therapieprinzips. Die Häufigkeit von SAE entsprach der Placebo-Gruppe, mit Ausnahme von Reaktionen an der Einstichstelle, die in der Alirocumab-Gruppe häufiger auftraten (3,8% vs 2,1%).</p> <p>Die Daten der ODYSSEY-OUTCOME Studie werden substantiell durch die vorliegenden Ergebnisse der FOURIER Studie mit Evolocumab bestätigt [8, 9].</p>	<p>Die Studie ODYSSEY OUTCOMES war ereignisgesteuert (1613 Ereignisse im primären kombinierten Endpunkt MACE<sup>74</sup>). Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2012 bis Januar 2018 durchgeführt und die Behandlungsdauer betrug etwa 30 Monate.</p> <p><i>Patientenpopulation a2)</i></p> <p>Da Alirocumab nur für Patienten zugelassen ist, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Daten einer Subpopulation (<b>mST-Population</b>, ca. 46 % der Gesamtpopulation) aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor, welche innerhalb der Run-In-Phase die patientenindividuell maximal zulässige Statindosis erhielt. Dabei war ausschließlich die Gabe von Atorvastatin (maximal 80 mg pro Tag) oder Rosuvastatin (maximal 20 bis 40 mg pro Tag) erlaubt. Niedrigere Dosierungen dieser Statine waren erlaubt, sofern höhere Dosen nicht verträglich waren. Eine Anpassung der genannten Statindosen war während der Behandlungsphase nicht vorgesehen.</p>

<sup>74</sup> Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus: Zeit bis zum Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung, nicht tödlichem Herzinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der vorgelegten mST-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES kann mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die Patienten eine maximal tolerierte Statindosis erhalten hat. Dementsprechend kommen diese Patienten auch für die Gabe von Alirocumab in Frage und bilden das Anwendungsgebiet der Patientengruppe a2) ab.</p> <p>In der Studie wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung trotz einer maximal tolerierten Statindosis keine adäquate Kontrolle ihrer LDL-C-Werte auf; allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe wurde jedoch festgelegt, dass für die Ableitung des Zusatznutzens von Alirocumab ein Vergleich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung durchgeführt werden muss. Somit wäre es für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich gewesen, dass im Vergleichsarm für Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, eine Eskalation der zuvor bestehenden lipidsenkenden Therapie erfolgen müsste. Als Vor- und Begleitbehandlung waren in der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studie neben den Statinen als lipidsenkende Wirkstoffe Ezetimib, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, Fenofibrat oder Fenofibrinsäure und Omega-3-Fettsäuren erlaubt. Jedoch erhielt nur ein geringer Teil der Patienten der mST-Teilpopulation zusätzliche lipidsenkende Therapien außer Statinen (8,2 % im Alirocumab- und 8,8 % im Kontrollarm): Nur 3,1 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 3,8 % der Patienten im Kontrollarm erhielten eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib. Des Weiteren erhielten in beiden Studienarmen ca. 2 % der Patienten Fibrate und jeweils ca. 0,1 % der Patienten Gallensäurebinder und quellende Abführmittel. Vor dem Hintergrund, dass die Patienten zu Studienbeginn – nach bereits vorgenommener Intensivierung der Statindosierung – im Mittel einen LDL-C-Wert von etwa 91-92 mg/dl aufwiesen und dieses Patientenkollektiv insbesondere aufgrund des aufgetretenen akuten Koronarsyndroms ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwies, kämen vorliegend insbesondere bei den Patienten im Vergleichsarm andere Lipidsenker, wie Ezetimib, zusätzlich zu der maximal tolerierten Statindosis verstärkt in Frage. Auch wenn in der Studie jegliche Begleitmedikation zur Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes, etc.) erlaubt war, gab das Studienprotokoll jedoch vor, dass eine Anpassung der in der Run-In-Phase festgelegten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lipidsenkenden Hintergrundtherapie während des Studienverlaufs nicht vorgenommen werden sollte. Die lipidsenkende Hintergrundtherapie sollte gemäß Studienprotokoll nur aus Gründen der klinischen Sicherheit oder aufgrund von Unverträglichkeit angepasst werden, wobei diese Anpassungen hauptsächlich auf eine Dosisreduktion der Statine oder ein Wechsel auf eine Medikation ohne Statine abzielte. Die Eskalation mit weiteren Lipidsenkern war nicht vorgesehen.</p> <p>Die Patienten bedurften in beiden Studienarmen einer weiteren Therapieeskalation. Im Kontrollarm sollte jedoch eine Anpassung der Therapie nicht vorgenommen werden, wohingegen die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie erhielten. Dies wird auch anhand der LDL-C-Werte im Studienverlauf deutlich: Zum Studienende war im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um 27,5 % und im Kontrollarm eine Zunahme um 13,3 % zu verzeichnen. Gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>75</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>76</sup> wird bei diesem Patientenkollektiv (Patienten mit akutem Koronarsyndrom) eine</p>

<sup>75</sup> Capatano et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

<sup>76</sup> Nationale Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ (2019): <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Im Kontrollarm wiesen die Patienten jedoch LDL-C-Werte über 90 mg/dl auf. Die Studie ODYSSEY OUTCOMES sollte die Überlegenheit von Alirocumab ggü. Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen. Aufgrund der fehlenden Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm über einen Zeitraum von über 2,5 Jahren kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Patienten auch einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt waren. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint die ausschließlich in der Run-In-Phase vorgenommene Anpassung der lipidsenkenden Therapie – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der mSt-Teilpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Patientenpopulation b2)</i></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Patientenpopulation b) Daten der Teilpopulation mit Statin-Intoleranz (ca. 2,4 % der Gesamtpopulation) der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Wie bereits beschrieben, wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina mit hohem Infarktisiko) eingeschlossen.</p> <p>Die Patienten galten vorliegend als statin-intolerant, wenn diese eine bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung aufwiesen. Diese Patienten wurden in der <i>a priori</i> definierten Subgruppe „Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung: kein Statin“ erfasst. In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine neue Auswertung dieser Teilpopulation vor, die nur noch Patienten mit einer „dokumentierten“ Statin-Intoleranz umfassen soll. Darüber hinaus wurden in dieser Analyse nur Patienten betrachtet, die auch im Kontrollarm eine lipidsenkende Therapie erhielten. Insgesamt bleibt das konkrete Vorgehen der Selektion hinsichtlich der „dokumentierten“ Statin-Intoleranz und die Diskrepanz der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>selektierten Population im Vergleich zum Dossier nicht nachvollziehbar. Da die gewählte Definition einer Statin-Intoleranz<sup>77</sup> als Grundlage der Selektion der o.g. Subgruppe aus dem Dossier als nachvollziehbar erachtet wird, werden im Folgenden die Daten aus dem Dossier betrachtet.</p> <p>Für die vorliegende Patientenpopulation (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie festgelegt. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten dabei mittlere LDL-C-Werte von 145 bis 148 mg/dl auf. Jedoch erhielten auch bei dieser Teilpopulation ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Therapieeskalation, wohingegen keine Eskalation der Therapie im Kontrollarm vorgenommen wurde. Nach Randomisierung erhielten 62,7 % der Patienten im Alirocumab- und 59,9 % der Patienten im Kontrollarm andere lipidsenkende Therapien (außer Statine): 33,9 % der Patienten im Alirocumab-</p>

<sup>77</sup> Statin-Intoleranz war laut Studienprotokoll definiert als bestätigte Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei Statinen in niedriger Dosierung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. 29,5 % der Patienten im Kontrollarm erhielten dabei Ezetimib, 12,4 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 7,5 % der Patienten im Kontrollarm Fibrate, 4,3 % der Patienten im Alirocumab- bzw. 4,8 % der Patienten im Kontrollarm Gallensäurebinder und ein Patient (0,4%) erhielt im Kontrollarm quellende Abführmittel. Darüber hinaus wies auch ein relevanter Anteil an Patienten keine lipidsenkende Therapie auf (37,3 % im Alirocumab- bzw. 40,1 % im Kontrollarm).</p> <p>Auch die Patienten der Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Statin-Intoleranz bedurften einer weiteren Therapieeskalation, um ihre LDL-C-Werte zu senken. Allerdings erhielten ausschließlich die Patienten im Alirocumab-Arm eine weitere Eskalation ihrer Therapie. Zum Studienende konnte dadurch im Alirocumab-Arm eine Reduktion des LDL-C-Wertes um ca. 49 % erzielt werden, wobei im Kontrollarm keine Änderung verzeichnet werden konnte und diese Patienten auch zum Studienende einen mittleren LDL-C-Wert von ca. 145 mg/dl aufwiesen. Wie bereits beschrieben, wird gemäß der ESC/EAS Guideline<sup>31</sup> und der aktuellen Versorgungsleitlinie<sup>32</sup> bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der LDL-C-Werte <math>\leq 70</math> mg/dl bzw. eine Reduktion um 50 % empfohlen. Für einen fairen Vergleich von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint das</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vorgehen in der Studie ODYSSEY OUTCOMES – gerade vor dem Hintergrund der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms – nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES im Folgenden jedoch ergänzend dargestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei den untersuchten Patientenpopulationen der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES für die beiden Patientenpopulationen getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.3 Endpunkte</b></p> <p>Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Alirocumab basiert vornehmlich auf zwei in den o.g. Studien dargestellten Endpunkten:</p> <p>(a) Senkung des LDL-C Wertes im Vergleich zu Studienbeginn;  <b>(b) Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei zugrundeliegender kardiovaskulärer Erkrankung.</b></p>	
	<p><b>3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung, Prozent der Zielwerterreichung und Senkung des kardiovaskulären Risikos</b></p> <p>LDL-C ist kausal für die Pathogenese der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen.[4]</p> <p>Daher zielt die Therapie mit Alirocumab auf eine relevante Senkung des LDL-C ab.</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die große ODYSSEY-OUTCOME-Studie (Alirocumab) und FOURIER-Studie (Evolocumab) zeigen gemeinsam und übereinstimmend, dass die unter Therapie erreichten LDL-C-Serumkonzentrationen linear mit der kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert sind. Im Unterschied zu anderen Risikofaktoren wie Hypertonus oder HbA1c zeigt die Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und dem KHK-Risiko (Risiko der koronaren Herzkrankheit) keine J- oder U-Kurve, sondern verläuft auch in sehr niedrigen Risikobereichen linear. Der klinische Vorteil der LDL-Senkung ist durch die Reduktion von arteriosklerotischen Ereignissen, d.h. insbesondere KHK und Herzinfarktendpunkten bedingt. Ein Ergebnis von großer Bedeutung aus dem gesamten PCSK9-Antikörperprogramm ist die gute Sicherheit und Verträglichkeit. In den bisher zur Verfügung stehenden Daten ist keine relevante unerwünschte Wirkung der Substanzklasse berichtet worden. Der absolute Behandlungseffekt richtet sich nach dem kardiovaskulären Risiko. Im Hochrisikobereich übersetzt sich die PCSK9-Hemmung bei bereits auch gut mit Statinen behandelten PatientInnen in eine Reduktion der Sterblichkeit (ODYSSEY-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>OUTCOME). Das Ausmaß der Risikoreduktion richtet sich dabei nach dem individuellen kardiovaskulären Risiko, welches durch Komorbiditäten (z.B. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Mehrgefäßerkrankung, Progression einer Arteriosklerose) oder auch Serummarker identifiziert werden kann. Basierend auf Populationsdaten ist davon auszugehen, dass bei langfristiger ausgeprägter Senkung des LDL-C in diesem Zielbereich die Risikoreduktion über Jahre noch deutlich ausgeprägter sein wird.</p>	
	<p><b>3.3.2 Subgruppen</b></p> <p>Die absolute Risiko-Reduktion durch eine LDL-C Senkung richtet sich nach der Höhe des kardiovaskulären Risikos und der Höhe des Ausgangs-Cholesterins. Entsprechend zeigen Subgruppenanalysen der FOURIER-Studie, dass insbesondere PatientInnen mit mehr als einem Myokardinfarkt, mit Mehrgefäßerkrankung[19] oder Mehretagenmanifestation, wie z.B. peripherer arterieller Verschlusskrankheit[20], von Evolocumab profitieren. In der-OUTCOME-Studie zeigte sich ein konsistenter Therapieeffekt von Alirocumab vs. Placebo über ein</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	breites Spektrum an Subgruppen ohne eine signifikante Interaktion. <b>Zusammenfassend profitieren HochrisikopatientInnen von der Therapie mit Evolocumab oder Alirocumab am meisten.</b>	
	<p><b>3.3.3 Nebenwirkungen</b></p> <p>In Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen belegen die vorliegenden Daten die Sicherheit von Alirocumab.[12] In der ODYSSEY OUTCOME entsprach die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unter Alirocumab der Placebo-Gruppe, mit Ausnahme von Reaktionen an der Einstichstelle (3,8% vs 2,1%).[17]</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation der Studie ODYSSEY OUTCOMES um Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung handelt, die ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, ist der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm kritisch zu sehen und erscheint nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Dessen unbenommen wurden die Ergebnisse im Beschluss dargestellt:</p> <p>Patientenpopulation a2)</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nebenwirkungen konnten unter Alirocumab statistisch signifikant weniger SUEs, aber mehr lokale Reaktionen an der Einstichstelle im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden. Hinsichtlich der Therapieabbrüche ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Patientenpopulation b2)</p> <p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><b>3.4 Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</b></p> <p>Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten nicht auf Deutschland zu übertragen.</p>	<p>Siehe Kommentar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Seite 156).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3.5 Bericht des IQWiG</b></p> <p>Die Stellungnahme des IQWiG konstatiert einen nicht belegten Zusatznutzen für den Einsatz von Alirocumab. Hierfür führt das IQWiG im Kern folgende Gründe an:</p> <p>1) Fehlende Anerkennung von LDL-C als klinischer Endpunkt „In der Studie COMBO II zeigen sich weder Effekte zugunsten noch zuungunsten von Alirocumab.“</p> <p>2) Fehlende Anerkennung für das Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie in der Placebo-Gruppe von ODYSSEY OUTCOMES</p> <p>„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</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestehenden lipidsenkenden Therapie. Eine solche Therapieeskalation war im Vergleichsarm der Studie OUTCOMES jedoch nicht gegeben.“</p> <p><b>Die vom IQWiG angeführten formalen Gründe für die Nichteignung der ODYSSEY OUTCOMES Studie als Beleg für die beantragten Indikationen sind aus ärztlicher Sicht kritisch zu hinterfragen.</b></p>	
	<p><b><u>Ad 1. Fehlende Anerkennung von LDL-C als klinischer Endpunkt</u></b></p> <p>Die Stellungnahme des IQWiG erkennt, dass der primäre Endpunkt der ODYSSEY COMBO II die LDL-C Senkung darstellt.[13] Im Kern negiert das IQWiG damit die international akzeptierte Bedeutung des LDL-C als Therapieziel.</p>	<p>Zu 1)</p> <p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Die kausale Bedeutung des LDL-Cholesterins für die Pathogenese der Atherosklerose beruht auf folgender Evidenz:</b></p> <p><b>Validität im Blut messbarer Kenngrößen als Surrogate für Klinische Endpunkte</b></p> <p>Grundsätzlich können im Blut messbare biologische Marker den Verlauf von Erkrankungen darstellen. Im Blut zirkulierende Proteine sind in einer Vielzahl von Therapiesituationen die Zielstruktur für die klinische Wirkung von Pharmazeutika. [21, 22] Folgerichtig anerkennt der G-BA in seinen Beschlüssen über die Änderung der Arzneimittelrichtlinien zum Einsatz von Telaprevir[23], Boceprevir, [24] Simeprevir[25] und Sofosbuvir[26] die Hepatitis C-Viruslast als Surrogat für Heilung einer HCV Infektion.</p> <p><b>Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin ist in einem breiten internationalen Konsens von Fachgesellschaften und Behörden bestätigt, da an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse keine begründbaren Zweifel bestehen.</p> <p>Die Amerikanische Zulassungsbehörde <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) sowie dessen <i>Center for Food Safety and Applied Nutrition</i> sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an [27, 28] (<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.html">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.html</a>)</p> <p>Die den Standards des <i>Institute of Medicine</i> [29] folgende nordamerikanische „Leitlinie zur Absenkung</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins“ [30] folgert hierzu: „These studies [...] establish a central, <u>causal</u> role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease“.</p> <p>Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die Kohärenz von Befunden aus den folgenden unabhängigen Forschungsansätzen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Eine hohe Zahl an experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert; [31]</li> <li>2) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien;[32-34]</li> </ol>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3) der immer wieder nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie),[35-38] und polygenen (polygene Hypercholesterinämie) [39] Erhöhungen des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen;</p> <p>4) den positiven Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) [40, 41] auf...</p> <p>5) und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.[33, 42]</p> <p>Einen sehr überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört, es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, auch wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.[35-38]</p> <p>Bei unbehandelten PatientInnen mit der homozygoten Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf. Todesfälle in der frühen Kindheit sind berichtet. PatientInnen mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben selten das zweite Lebensjahrzehnt.[37, 43-46]</p> <p>Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen - auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Randomisierung. [47, 48] Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.[39, 49-51] Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer (im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung) deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.[52]</p> <p>In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher. [40, 53, 54] Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um 1.0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt.[40] Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Ausgangs-Cholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.[33, 42, 55] Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.[56] ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl (dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel) valide ist.</p> <p>Die vor einem Jahrzehnt vom IQWiG formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren“ [57] ist damit als</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftlich überholt zu betrachten. [54] Analog zu der Hepatitis-C Viruslast und Lebererkrankungen handelt es sich bei LDL-C um eine kausales Therapieziel zur Verhinderung atherosklerotischer Erkrankungen (Herzinfarkt, Tod).</p>	
	<p>Auch die von der EMA ausgesprochene positive CHMP Meinung zur Indikationserweiterung von Alirocumab bestätigt den anerkannten Zusammenhang von einer LDL-Senkung und der damit verbundenen positiven Effekte auf kardiovaskuläre, patientenrelevante Ereignisse (EMA 2019): <i>„Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk <b>by lowering LDL-C levels</b>, as an adjunct to correction of other risk factors” [58]</i></p> <p>Für den zweiten in Deutschland zugelassenen PCSK9-Inhibitor Evolocumab ist die Erweiterung des Anwendungsgebiets bereits in 2018 erfolgt. Folgende Zulassungserweiterung wurde durch die europäische Kommission nach sorgfältiger Prüfung beschlossen:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos <b><u>durch Verringerung der LDL-C-Werte</u></b> zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet [...]“[59]</p>	
	<p><b><u>Ad 2. Fehlende Anerkennung für das Vorliegen einer maximalen lipidsenkenden Therapie in der Placebo-Gruppe von ODYSSEY OUTCOMES</u></b></p> <p>In der ODYSSEY OUTCOMES Studie wurden alle PatientInnen vor Randomisierung in einer „Run-in-Phase“ auf eine intensive Statintherapie eingestellt (40-80 mg Atorvastatin oder 20-40 mg Rosuvastatin), die bis zu 16 Wochen andauern konnte. Atorvastatin und Rosuvastatin sind in diesen Dosierungen auch heute noch die am stärksten LDL-senkenden, verfügbaren Statine. In der ODYSSEY OUTCOME Studie wurden die zum Einschluss führenden Lipidparameter nach mindestens 2-wöchiger Therapie unter Atorvastatin 40-80 mg/d, Rosuvastatin 20-40 mg/d oder unter</p>	<p>Zu 2) Siehe Kommentar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Seite 156).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maximal tolerierter Dosis einer dieser beiden Substanzen gemessen. Anschließend wurden <u>nur</u> die PatientInnen randomisiert, die auch nach der Run-in-Phase noch erhöhte Lipidwerte aufwiesen. Medizinisch begründet konnten auch PatientInnen mit maximal tolerierter Statindosis randomisiert werden. <b>Insgesamt erhielten 89% aller randomisierten PatientInnen eine Hochdosis-Statintherapie.</b> Diese Vortherapie ist dramatisch besser als die Versorgungsrealität und als ausgezeichnet zu beurteilen. Eine Analyse von Fox et al. 2018 konnte zeigen, dass in der „Realität“ im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2014 nur ca. 8-12% der ASCVD-PatientInnen eine hoch-intensive Statintherapie (&gt;30 mg Atorvastatin oder Äquivalent) erhielten.[60] Eine weitere Analyse von März et al. 2018 bestätigte, dass nur ca. 8% der PatientInnen mit kürzlich zurückliegenden ACS auf eine Hochdosisstatin-Therapie eingestellt waren (Atorvastatin 40 und 80 mg, Rosuvastatin 20 und 40 mg, Simvastatin 80).[61]</p> <p>In Deutschland ist Simvastatin gemäß der KV-Vorgabe als Leitsubstanz die mit über 50% am meisten verordnete Substanz.[62]</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierbei wurde als tatsächliche mittlere Simvastatin-Dosis 27 mg ermittelt.[63] Eine formal hochdosierte Statintherapie erhielten in Deutschland lediglich &lt;5% der PatientInnen.[61] Selbst eine theoretisch zu diskutierende höhere Dosierung der Statine hätte keinen wesentlichen Einfluss auf die Ereignisrate [53, 64], da eine Verdoppelung einer Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Senkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-Cholesterinsenkung um maximal 6 % führt.[65] Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag lediglich eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von 3,3 %.[66] Ein ähnlicher Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdoppelung der Dosis von 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag Atorvastatin führte nur zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung um 4,8 % [67].</p> <p>Auch der Einsatz von Ezetimib in ODYSSEY OUTCOMES (3,0% im Alirocumab-Arm und 2,8% im Placebo-Arm) entsprach in etwa dem Einsatz in Deutschland. Nach den <i>Rahmenvorgaben Arzneimittel</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverband, liegt die Verordnungshöchstquote für Ezetimib haltige Arzneimittel bei 3,4 bis 7,8 % (<a href="http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf">http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf</a>).</p>	
	<p><b>Beurteilung:</b></p> <p>Randomisierte Outcome-Studien zum Nachweis einer Effektivität bezüglich der Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse laufen über mehrere Jahre. Anpassungen im Verlauf groß angelegter Outcome-Studien sind nicht ohne weiteres zulässig und könnten die Aussagekraft im Sinne des Studiendesigns schwerwiegend einschränken. Es ist aus unserer Sicht daher nicht nachvollziehbar, eine große aufwändige Studie mit positiven Effekten im Verum-Arm in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte außer Betracht zu lassen, weil sich zum Ende des Studienverlaufs der Therapiestandard leicht und dabei aus unserer Sicht ohne Einfluss auf das Studienergebnis verändert hat. Die Verweigerung einer</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	inhaltlichen Diskussion der großen randomisierten ODYSSEY OUTCOMES Studie durch das IQWiG ist nicht nachvollziehbar.	
	<p><b>3.6 Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Zunächst verweisen wir auf die Ausführungen unserer letzten Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Alirocumab als Reaktion auf den IQWiG Bericht vom 11. Februar 2016. Diesen Ausführungen nachfolgend wurde 2018 die ODYSSEY OUTCOMES Studie veröffentlicht, deren oben zusammengefassten Ergebnisse eine Neubewertung des Einsatzes des PCSK-9 Inhibitors Alirocumab bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erlauben.</p> <p>Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Alirocumab für das Ausmaß der LDL-C Senkung erkennen. Ebenso wird der Prozentsatz derjenigen PatientInnen erhöht, welche den gemäß Leitlinien erforderlichen Grenzwert von LDL-Cholesterin (&lt;70</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Alirocumab aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach Kapitel 5 §14 VerfO des G-BA. Alirocumab ist, begleitend zu einer Diät, zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie entweder 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 bzw. in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</p> <p>Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulationen a) und b), diese wurden nochmals wie folgt unterschieden:</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg/dl bei sehr hohem oder &lt;100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko) erreichen. Außerdem wurde durch die ODYSSEY OUTCOMES und die FOURIER-Studie an PatientInnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse unter PCSK9-Antikörper Therapie und simultaner Statintherapie statistisch signifikant untermauert. Die Substanzen sind gut verträglich.</p> <p>Aus ärztlicher Sicht besteht für Alirocumab somit derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft zunächst vorwiegend auf PatientInnen mit vererbten Störungen des Lipidstoffwechsels zu. Diese PatientInnen leiden - beginnend in der Kindheit - zumeist an einer ausgeprägten Erhöhung des LDL-Cholesterins, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt. Sie müssen bisher häufig einer Lipoprotein-Apherese zugeführt werden.[68] Weiterhin besteht ein dringender Bedarf für PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen Lipid-senkenden Therapie die Zielwerte (&lt;70 mg/dl bei</p>	<p>a1) Erwachsene Patienten (<b>ohne</b> 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;</p> <p>a2) Erwachsene Patienten (<b>mit</b> 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;</p> <p>b1) Erwachsene Patienten (<b>ohne</b> 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;</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PatientInnen mit sehr hohem und &lt;100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen. Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko-PatientInnen mit hohem LDL-C, deren Statindosis trotz sorgfältiger ärztlicher Bemühungen, durch Statin-assoziierte Muskelbeschwerden oder anderen Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den genannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar. <i>Ultima ratio</i> war bisher das zeitaufwändige extrakorporale Verfahren der Lipoprotein-Apherese, dessen Einsatz durch die Anwendung von Alirocumab in der ESCAPE-Studie deutlich gesenkt werden konnte.</p> <p>Hierzu gehören aber auch diejenigen PatientInnen, deren Zielwerte trotz kombinierter Therapie mit Statine und Ezetimib nicht erreicht werden und bisher noch nicht einer Apheresetherapie zugeführt wurden. Vor dem Hintergrund der ODYSSEY OUTCOMES Studie, die erstmals eine Senkung kardiovaskulärer Endpunkte durch die Behandlung mit Alirocumab dargestellt hat, scheint gerade diese Patientengruppe von einer PCSK-9 Therapie zu profitieren. Unklar</p>	<p>b2) Erwachsene Patienten (<b>mit</b> 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.</p> <p><u>zu Patientenpopulation a1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bleibt jedoch, wie viele PatientInnen dies nach sorgfältiger Therapie mit Statin und Ezetimib tatsächlich betrifft.</p> <p>Einen weiteren Aspekt stellt die Frage dar, inwieweit der Einsatz von Alirocumab bei PatientInnen z.B. nach einem zweiten kardiovaskulären Ereignis mit einem LDL-C Wert um 100 mg/dl, also einem gering verfehlten Zielwert, gerechtfertigt ist. Hierbei sollte beachtet werden, ob die 100mg/dl schon das Ergebnis einer starken LDL-C Senkung darstellt oder eher das Ergebnis einer sehr schwachen Response der Statin- und Ezetimibtherapie ist. Somit ist nicht nur der absolute Wert, sondern auch die individuelle Response bei der Therapieentscheidung für Alirocumab zu werten.</p> <p>Alirocumab bietet somit eine neue (und nach den bisher vorliegenden Daten) sichere Alternative zur Senkung des LDL-Cholesterins jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Durch Alirocumab können PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C-Bereich geführt werden, bei denen dies bisher aufgrund hoher LDL-C Werte medikamentös nicht</p>	<p>zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis. Da in diesen Studien jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studien keine Bewertung der Teilpopulation a1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientenpopulation a2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten einer relevanten Teilpopulation der zwei Studien COMBO II und ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studien schlossen Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung ein, und untersuchten entweder die Gabe von</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich war. Die Therapie ist gut verträglich. Außerdem reduziert der Einsatz von Alirocumab das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Sterblichkeit bei PatientInnen mit entsprechender kardiovaskulärer Erkrankung.</p> <p>Wir empfehlen daher den Einsatz von Alirocumab insbesondere für PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei denen die LDL-C Zielbereiche - insbesondere bei initial hoher Distanz zum Zielwert - trotz Therapie mit Statin oder Statin plus anderer lipidsenkender Therapie nicht erreicht werden können;</li> <li>- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei PatientInnen mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine.</li> </ul>	<p>Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (Studie COMBO II) oder im Vergleich zu Placebo (Studie ODYSSEY OUTCOMES), jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt entsprechend als Hintergrundtherapie die maximal tolerierte Statindosis.</p> <p>In der Studie ODYSSEY OUTCOMES wurde ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie, bestehend aus der maximal tolerierten Statindosis, vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden.</p> <p>Die Daten der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II sind für die erneute Nutzenbewertung von Alirocumab relevant. Nach einer Behandlungszeit von 104 Wochen zeigten sich dabei bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen keine</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie COMBO II wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Patientengruppe a2) nicht belegt ist.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b1)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). Da in dieser Studie jedoch Patienten ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen nicht untersucht wurden, kann auf Basis dieser Studie keine Bewertung der Teilpopulation b1) vorgenommen werden. Es liegen somit keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Alirocumab für diese Teilpopulation vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>zu Patientenpopulation b2)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung vom G-BA bestimmt.</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation die Daten der Patienten mit Statin-Intoleranz der Studie ODYSSEY OUTCOMES vor. Diese Studie schloss Patienten mit Hypercholesterinämie und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund eines akuten Koronarsyndroms ein, und untersuchte die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer lipidsenkenden</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hintergrundtherapie. Die relevante Teilpopulation erhielt als Hintergrundtherapie entsprechend andere lipidsenkenden Therapien (außer Statine). In dieser Studie wurde jedoch ausschließlich im Interventionsarm eine weitere Therapieeskalation zusätzlich zur Hintergrundtherapie vorgenommen. Eine Therapieeskalation im Kontrollarm war nicht vorgesehen. Der Verzicht auf weitere Lipidsenker im Kontrollarm ist kritisch zu sehen und erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Patientenpopulation (Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko aufgrund einer bekannten atherosklerotischen kardiovaskulären Vorerkrankung) nicht angemessen. Insgesamt können aus diesem Grund keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Alirocumab aus der Studie ODYSSEY OUTCOMES getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt</p>

## Literaturverzeichnis

### 4 Literatur

- 1 Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
- 2 Langsted, A., et al., *Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up*. J Intern Med, 2011. **270**(1): p. 65-75. 10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
- 3 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials*. Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1397-405. 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- 4 Ference, B.A., et al., *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel*. Eur Heart J, 2017. **38**(32): p. 2459-2472. 10.1093/eurheartj/ehx144
- 5 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism*. J Lipid Res, 2009. **50** Suppl: p. S172-7. 10.1194/jlr.R800091-JLR200
- 6 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism*. Trends Biochem Sci, 2007. **32**(2): p. 71-7. 10.1016/j.tibs.2006.12.008
- 7 Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nat Genet, 2003. **34**(2): p. 154-6. 10.1038/ng1161
- 8 Sabatine, M.S., et al., *Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*. N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1713-1722. 10.1056/NEJMoa1615664
- 9 Giugliano, R.P., et al., *Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial*. Lancet, 2017. **390**(10106): p. 1962-1971. 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
- 10 Catapano, A.L., et al., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias*. Eur Heart J, 2016. **37**(39): p. 2999-3058. 10.1093/eurheartj/ehw272
- 11 Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97. 10.1056/NEJMoa1410489
- 12 Robinson, J.G., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1489-99. 10.1056/NEJMoa1501031
- 13 Cannon, C.P., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial*. Eur Heart J, 2015. **36**(19): p. 1186-94. 10.1093/eurheartj/ehv028
- 14 Moriarty, P.M., et al., *Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial*. J Clin Lipidol, 2015. **9**(6): p. 758-69. 10.1016/j.jacl.2015.08.006
- 15 Moriarty, P.M., et al., *Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial*. J Clin Lipidol, 2016. **10**(3): p. 627-34. 10.1016/j.jacl.2016.02.003
- 16 Navarese, E.P., et al., *Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **163**(1): p. 40-51. 10.7326/M14-2957
- 17 Szarek, M., et al., *Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(4): p. 387-396. 10.1016/j.jacc.2018.10.039
- 18 Schwartz, G.G., et al., *Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome*. N Engl J Med, 2018. **379**(22): p. 2097-2107. 10.1056/NEJMoa1801174
- 19 Sabatine, M.S., et al., *Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER*. Circulation, 2018. 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309
- 20 Bonaca, M.P., et al., *Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk)*. Circulation, 2018. **137**(4): p. 338-350. 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235

- 21 Wehling, M., *Translational medicine: science or wishful thinking?* J Transl Med, 2008. **6**: p. 31. 10.1186/1479-5876-6-31
- 22 Wehling, M., *Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"?* Eur J Clin Pharmacol, 2006. **62**(2): p. 91-5. 10.1007/s00228-005-0060-4
- 23 Bundesausschuss, G., *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir.*
- 24 Bundesausschuss, G., *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir.*
- 25 Bundesausschuss, G., *Tragende Gründe zum 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 - Simeprevir.*
- 26 Bundesausschuss, G., *Tragende Gründe zum 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 - Sofosbuvir.*
- 27 Rasnake, C.M., P.R. Trumbo, and T.M. Heinonen, *Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease.* Nutr Rev, 2008. **66**(2): p. 76-81. 10.1111/j.1753-4887.2007.00010.x
- 28 Mitka, M., *Amid lingering questions, FDA relieves LDL cholesterol-lowering medication.* JAMA, 2009. **301**(8): p. 813-5. 10.1001/jama.2009.196
- 29 Developing, I.o.M.U.S.C.o.S.f., T.C.P. Guidelines, and G. R., *Clinical Practice Guidelines We Can Trust:* p. Washington, D.C.: National Academies Press.
- 30 Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation, 2013. 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
- 31 Virchow, R., *Der atheromatöse Prozess der Arterien.* Wiener Medizinische Wochenschrift, 1856. **52**: p. 825-7.
- 32 Kannel, W.B., et al., *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study.* Ann Intern Med, 1971. **74**(1): p. 1-12.
- 33 Law, M.R., N.J. Wald, and S.G. Thompson, *By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease.* BMJ, 1994. **308**: p. 367-373.
- 34 Lewington, S., et al., *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths.* Lancet, 2007. **370**(9602): p. 1829-39.
- 35 Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis.* Science, 1986. **232**: p. 34-47.
- 36 Nordestgaard, B.G., et al., *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society.* Eur Heart J, 2013. **34**(45): p. 3478-90a. 10.1093/eurheartj/eh273
- 37 Cuchel, M., et al., *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society.* Eur Heart J, 2014. **35**(32): p. 2146-57. 10.1093/eurheartj/ehu274
- 38 Klose, G., et al., *Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(31-32): p. 523-9. 10.3238/arztebl.2014.0523
- 39 Voight, B.F., et al., *Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study.* Lancet, 2012. **380**(9841): p. 572-80. 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
- 40 Baigent, 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): p. 1267-78.

- 41 Fulcher, J., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials*. *Lancet*, 2015. **385**(9976): p. 1397-405. 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- 42 Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(25): p. 2387-97. 10.1056/NEJMoa1410489
- 43 Kolansky, D.M., et al., *Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(11): p. 1438-43. 10.1016/j.amjcard.2008.07.035
- 44 Widhalm, K., et al., *Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia*. *J Pediatr*, 2011. **158**(1): p. 167. 10.1016/j.jpeds.2010.06.027
- 45 Raal, F.J., et al., *Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy*. *Circulation*, 2011. **124**(20): p. 2202-7. 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523
- 46 Macchiaiolo, M., et al., *Homozygous familial hypercholesterolaemia*. *Lancet*, 2012. **379**(9823): p. 1330. 10.1016/S0140-6736(11)61476-1
- 47 Davey Smith, G. and S. Ebrahim, 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*, 2003. **32**(1): p. 1-22.
- 48 Little, J. and M.J. Khoury, *Mendelian randomisation: a new spin or real progress?* *Lancet*, 2003. **362**(9388): p. 930-1. 10.1016/S0140-6736(03)14396-6
- 49 Ference, B.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): p. 2631-9. 10.1016/j.jacc.2012.09.017
- 50 Stitzel, N.O., et al., *Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(22): p. 2072-82. 10.1056/NEJMoa1405386
- 51 Ference, B.A., et al., *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): p. 1552-61. 10.1016/j.jacc.2015.02.020
- 52 Cohen, J.C., et al., *Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease*. *New. Engl. J. Med.*, 2006. **354**: p. 1264-72.
- 53 Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2003. **326**(7404): p. 1423.
- 54 Genser, B. and W. März, *Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis*. *Clin Res Cardiol*, 2006: p. im Druck.
- 55 Buchwald, H., 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 Hyperlipidemias*. *N Engl J Med*, 1990. **323**: p. 946-955.
- 56 Boekholdt, S.M., 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): p. 485-94. 10.1016/j.jacc.2014.02.615
- 57 Anonymus, *Benefit Evaluation of Statins with Special Consideration of Atorvastatin. Version 1.0 as released by August 15, 2005*. Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare. <http://www.iqwig.de>, 2005.
- 58 [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42_en.pdf) and <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-28-31-january-2019>.
- 59 2018., A.R.m.I.i.F.R.m.I.i.e.P.F.S.M.
- 60 Fox, K.M., et al., *Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins*. *Clin Res Cardiol*, 2018. **107**(5): p. 380-388. 10.1007/s00392-017-1193-z
- 61 März, W., et al., *Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany*. *Atherosclerosis*, 2018. **268**: p. 99-107. 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020
- 62 Schwabe U., P.D., Ludwig W.-D., Klauber J. (Hrsg), *Arzneiverordnungs-Report 2017, Lipid-senkende Mittel*. Springer Verlag, 2017. **1. Auflage**.

- 63 Bestehorn, K., et al., *[Regional differences in the treatment of dyslipidemia in Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(11): p. 512-8. 10.1055/s-0031-1274534
- 64 Nicholls, S.J., et al., *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER)*. Am J Cardiol, 2010. **105**(1): p. 69-76. 10.1016/j.amjcard.2009.08.651
- 65 Konrad, R.J., J.S. Troutt, and G. Cao, *Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents*. Lipids Health Dis, 2011. **10**: p. 38. 10.1186/1476-511X-10-38
- 66 Jones, P.H., et al., *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial)*. Am J Cardiol, 2003. **92**(2): p. 152-60.
- 67 Bays, H., et al., *Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(8): p. 3140-8. 10.1210/jc.2015-1520
- 68 Austin, M.A., et al., *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(5): p. 421-9. 10.1093/aje/kwh237

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Alirocumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. März 2019

von 14.05 Uhr bis 15.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH (AMGEN):**

Herr Dr. Hatz  
Frau Dr. Tabbert-Zitzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi):**

Frau Dr. Claes  
Herr Dr. Hechler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi):**

Frau Dr. Ehmke  
Frau Dr. Garbe  
Herr Prof. Dr. Paar  
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Schneider  
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer der **DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V. (D A CH):**

Herr Prof. Dr. Klose  
Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Laufs

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr PD Dr. Schettler

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung. Es geht um eine erneute Nutzenbewertung von Alirocumab wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir haben darüber schon einmal beraten. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019, zu der Stellungnahmen zum einen von Sanofi als pharmazeutischem Unternehmer sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abgegeben worden sind. Darüber hinaus gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der D A CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Des Weiteren gibt es Stellungnahmen von AMGEN, von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich auch darum, dass Sie nachher Ihren Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Für Sanofi müssten Frau Dr. Ehmke, Frau Dr. Garbe, Herr Professor Paar und Herr Volz da sein – jawohl –, für die AkdÄ Herr Dr. Wille – ja, er ist da. Frau Dr. Schneider hat abgesagt? – Ja. Für D A CH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen müsste Herr Professor Dr. Klose anwesend sein – jawohl; Herr Professor März hat abgesagt. Weiter müssten für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Gallwitz da sein – ja, sie sitzen nebeneinander –, für AMGEN Herr Dr. Hatz und Frau Dr. Tabbert-Zitzler – ja –, für Daiichi Frau Dr. Claes und Herr Dr. Hechler – ja –, ferner für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin – Entschuldigung, sie habe ich eben übersehen – Herr Professor Dr. Sauerbruch – jawohl – und Herr Professor Laufs für die DGK – jawohl –, dann Herr Privatdozent Dr. Schettler für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und schließlich Herr Rasch und Herr Werner für den vfa – sie sind auch beide da. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten Stellung zu nehmen. Im späteren Verlauf der Anhörung würde mich von den Klinikern interessieren, inwiefern in der Studie ODYSEE OUTCOMES die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie umgesetzt worden ist und inwieweit die eingesetzte Therapie der klinischen Praxis entspricht. Außerdem stellt sich die Frage, wie die regionalen Unterschiede in der Studie ODYSEE OUTCOMES zu erklären sind. Hier zeigen sich für die kardiovaskulären Ereignisse für Westeuropa und Südamerika eben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das ist eine Frage, der man hier nachgehen sollte.

Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Garbe.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Neubewertung von Alirocumab klären zu können. Zu Beginn

möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Herr Professor Dr. Paar leitet die medizinische Abteilung für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Sanofi; er ist Internist und Nephrologe. Frau Dr. Ehmke und Herr Volz verantworten beide maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, und ich selbst leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Im Mai 2016 wurde Alirocumab als neuer Wirkstoff erstmalig vom G-BA nutzenbewertet. Grundlage für unseren Antrag auf Neubewertung ist die Studie ODYSEE OUTCOMES, die im Zeitraum von 2012 bis 2018 in 57 Ländern durchgeführt wurde und mit fast 19.000 eingeschlossenen Patienten und einer mittleren Behandlungsdauer von 2,8 Jahren eine der weltweit größten randomisierten kontrollierten Langzeitstudien im Indikationsgebiet darstellt. Das primäre Ziel der OUTCOMES-Studie war es, zu untersuchen, ob eine noch stärkere Senkung des LDL-Cholesterins, als sie mit maximal dosierten Statinen erreichbar ist, zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Dies war der Fall.

Die Ergebnisse der OUTCOMES-Studie haben inzwischen dazu geführt, dass das CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur am 31. Januar dieses Jahres eine Zulassung von Alirocumab für Patienten mit bekannter arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte empfohlen hat. Die Zulassung durch die Europäische Kommission erwarten wir in Kürze.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals begründen, warum wir fest davon überzeugt sind, dass die zVT angemessen umgesetzt wurde und daher diese Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für Alirocumab herangezogen werden sollte. Diese Gründe sind erstens die zulassungskonforme Anwendung von Alirocumab in der Studie, zweitens die Tatsache, dass das Studiendesign dem Therapiestandard im Indikationsgebiet zum Zeitpunkt des Studienbeginns entspricht, und drittens der Umstand, dass die deutsche Versorgungsrealität in OUTCOMES adäquat abgebildet wird.

Zu Punkt eins: Alirocumab wurde in der Studie zulassungskonform angewendet. Das Anwendungsgebiet von Alirocumab sieht den Einsatz erst bei Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte vor, also nach maximaler Dosierung der Statine. Während der Run-in-Phase der Studie wurde sichergestellt, dass die Patienten eine maximal verträgliche Dosis der effektivsten Statine erhielten und eine weitere Eskalation nicht mehr möglich war.

Zu Punkt zwei, dem Studiendesign gemäß dem zu Studienbeginn gültigen Therapiestandard: Wie bereits erwähnt, war das Ziel der OUTCOMES-Studie die Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom durch eine noch stärkere LDL-C-Senkung, als sie mit Statinen erreicht werden kann. Dies ist im Ergebnis mit Alirocumab auch eindrucklich gelungen.

Die Randomisierung der Patienten der ODYSEE OUTCOMES war im November 2015 für alle Länder abgeschlossen, abgesehen von China. Zu diesem Zeitpunkt gab es nur für die Wirkstoffklasse der Statine Evidenz dafür, dass diese durch eine LDL-C-Senkung auch das kardiovaskuläre Risiko verringern. Erst im weiteren Verlauf der OUTCOMES-Studie wurden die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie veröffentlicht, die zeigten, dass eine LDL-C-Senkung mit Ezetimib zusätzlich zu maximal dosierten Statinen zu einer Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen führt. Erst im Jahr 2016 wurde daher das Anwendungsgebiet von Ezetimib auf den Einsatz zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse erweitert. Aufgrund der bis dahin fehlenden wissenschaftlichen Evidenz konnte zum Zeitpunkt der Studienplanung und Durchführung von OUTCOMES die zusätzliche Gabe von Ezetimib zur maximal

verträglichen Statindosis im Kontroll-Arm keine zwingende Therapieoption sein und somit auch nicht als zVT infrage kommen.

Zu Punkt drei: Die deutsche Versorgungsrealität wird in OUTCOMES adäquat abgebildet. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bestand ein Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnung von Ezetimib, der erst vor wenigen Wochen aufgehoben wurde. In fast allen deutschen KV-Regionen galten daher Verordnungseinschränkungen für Ezetimib-haltige Arzneimittel. Die Höchstverordnungsquote für Ezetimib lag im Mittel bei 4,6 Prozent, und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgte die lipidsenkende Therapie bei Hochrisikopatienten in Deutschland durch eine Monotherapie mit Statinen. In der OUTCOMES-Studie wurde Ezetimib im Kontroll-Arm in einer ähnlichen Größenordnung zusätzlich zu Statinen eingesetzt. Damit spiegelt die OUTCOMES-Studie die Versorgungsrealität in Deutschland sogar ausgesprochen gut wider.

Die drei zuvor genannten Gründe belegen klar, warum die zVT in der Langzeitstudie OUTCOMES adäquat umgesetzt wurde. Folglich sollten aus unserer Sicht die positiven Ergebnisse aus der Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens für Alirocumab herangezogen werden.

Im Weiteren möchte ich noch auf die zusätzlichen Auswertungen der Statin-intoleranten Patienten hinweisen, die wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht haben. Dieses Teilanwendungsgebiet umfasst lediglich 179 Patienten, also knapp 1 Prozent der gesamten Studienpopulation von OUTCOMES. Selbst hier konnte Alirocumab noch einen signifikanten Vorteil in patientenrelevanten Endpunkten gegenüber der zVT durch die Prävention ischämiebedingter Revaskularisierung, KHK-bedingter Ereignisse sowie kardiovaskulärer Ereignisse zeigen.

Zum Schluss betone ich hier noch einmal, dass Alirocumab zulassungskonform nur dann eingesetzt werden sollte, wenn eine gut dokumentierte, ausreichend lange, maximal verträgliche lipidsenkende Therapie, und zwar medikamentös und diätisch, nicht zu einer ausreichenden Senkung des LDL-C geführt hat. Genau diese Patienten profitieren durch eine relevante Verringerung des kardiovaskulären Risikos und der damit verbundenen Sterblichkeit nachweislich von Alirocumab. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Dr. Garbe. – Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls vielen Dank für die Einführung. – Ich habe gleich eine konkrete Frage zu den Statin-intoleranten Patientinnen und Patienten bzw. zu der Auswertung, die Sie vorgelegt haben. Ich würde gerne zwei, drei Anmerkungen zur Einordnung der drei von Ihnen angesprochenen Punkte machen.

Der erste Punkt betrifft die Frage, ob eine maximal verträgliche Therapie mit Statinen in der Studie gewählt wurde. Das war nach Ihren eigenen Ausführungen im Dossier ja nicht für die gesamte Population gewährleistet. Sie haben das aber in Ihrem Dossier mit einer entsprechenden Teilpopulation und im Gegensatz zu einer Situation adressiert, die wir vor Kurzem mit einem ähnlichen Wirkstoff hier hatten. Insofern haben Sie ja diesen ersten Punkt auch im Dossier adressiert. Die entsprechende Population ist bei uns in dem Anhang der Bewertung auch dargestellt.

Den zweiten Punkt, der in dem ersten Verfahren und ebenso als ein Problem in dieser Studie eine große Rolle gespielt hat, haben Sie hier ja nicht auflösen können, weil das Studiendesign nun einmal so war, wie es war; denn Sie haben eben gerade nicht die Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt, der beschreibt, dass dann, wenn diese Situation, eine maximal tolerierte Statintherapie, eingetreten ist, eben eine eskalierende lipidsenkende Therapie durchgeführt werden soll. Mit Ihrem Ansatz, den Sie in der Studie fahren, und auch mit Ihren Argumenten, die aus anderen Gründen nicht gestützt sind – dazu können wir gleich noch kommen –, dass es hier ja um eine Lipidsenkung gehe und dass es notwendig sei, die Lipidsenkung weiter fortzutreiben, hätten Sie natürlich insbesondere in dem Vergleichsarm sinnvollerweise dann auch eine lipidsenkende Therapie durchgeführt. Das Argument, dass die Studie 2012 gestartet wurde und dies deswegen eigentlich nicht die zwingende Therapie gewesen wäre, ist nicht so richtig stichhaltig. Sie haben vorher nämlich die COMBO-II-Studie begonnen, noch vor dieser Studie, worin Sie das sogar als die zwingende Vergleichstherapie im gesamten Vergleichsarm eingesetzt haben.

Das Argument, dass diese 5 Prozent – so pi mal Daumen – in der Studie als Kombinationstherapie mit Ezetimib dem Versorgungsstandard entsprechen, ist nicht stichhaltig; denn das, was Sie machen, ist Folgendes: Sie betrachten eine Analyse der KVen über alle Patienten mit Hypercholesterinämie. Bei allen Patienten mit Hypercholesterinämie wird Ezetimib in 5 Prozent der Fälle eingesetzt. Ihren eigenen Ausführungen zufolge betreffen aber nur 5 Prozent aller Patienten mit Hypercholesterinämie diejenige Population, für die Sie hier die Zusatznutzenbewertung machen, nämlich maximal tolerierte Statintherapie und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Wenn Sie sagen, sie bildeten die Verordnungsrealität ab, dann müssten Sie postulieren, diese Daten zeigten, dass eigentlich alle Patienten in Deutschland, die diese Kriterien erfüllen, nämlich sowohl maximal tolerierte Statintherapie als auch kardiovaskuläre Erkrankung, Ezetimib bekommen. Das sind nämlich 5 Prozent aller Hypercholesterinämie-Patienten; denn die 5 Prozent, die Sie in den Verordnungsdaten sehen, beziehen sich auf alle Patienten und nicht auf die Patienten der Population, die Sie hier eingeschlossen haben. Also, wenn überhaupt, dann zeigen die Verordnungsdaten eigentlich nur, dass das sogar so gemacht wird.

Meine konkrete Frage zu den Statin-intoleranten Patienten: Ich war ein bisschen verwundert, wie Sie in den Stellungnahmen den Punkt adressiert haben, indem Sie gesagt haben, das IQWiG hätte gesagt, Sie hätten da nichts herangezogen und Sie würden sich dagegen verwehren. Fakt ist, Sie haben die eine sogenannte Statin-intolerante Population dargestellt und gesagt: Das ziehen wir aber nicht zur Verwertung des Zusatznutzens heran. – Sie haben in Ihrem Antrag auf Neubewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse für zwei Populationen erwähnt. Sie haben das einmal für die sogenannte D1-Population: Für sie kommt noch Statin infrage; das ist die große Population. Für die D2-Population, für die Statine nicht infrage kommen, für Statin-Intolerante, haben Sie den Antrag eingereicht. Da gehe ich erst einmal davon aus, dass Sie dann auch Daten für den Antrag haben.

Jetzt sagen Sie im Stellungnahmeverfahren: Wir hatten die Daten noch nicht, aber jetzt im Stellungnahmeverfahren reichen wir das nach. Das empfinde ich erst einmal als ein bisschen verwunderlich. Was ich mich aber frage, ist Folgendes: Wieso ist die Population plötzlich anders als im ersten Dossier und auch anders, als Sie das im Studienprotokoll eigentlich vorgesehen haben? Sie haben die Population nach zwei Kriterien reduziert. Eines davon ist nachvollziehbar, nämlich keine Therapie im Vergleichsarm. Das zweite Kriterium ist überhaupt nicht nachvollziehbar; es entspricht nämlich auch nicht dem Studienprotokoll. Auch aus Ihren

Ausführungen wird gar nicht klar, warum die Population durch Ihr jetziges Vorgehen um 30 bis 40 Prozent reduziert wurde. Also, meine ganz konkrete Frage ist: Was haben Sie jetzt im Vergleich zu dem, was im Dossier vorgelegt wurde, eigentlich bei den Statin-intoleranten Patienten anders gemacht, die in der Vergleichsgruppe eine aktive Therapie bekommen haben? Da haben Sie jetzt nämlich 40 Prozent Patienten weniger eingeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu antworten? – Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Die D2-Population, also diejenige, die im Dossier dargestellt wurde, beruhte auf einer Subgruppenanalyse, nämlich Statine zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dort wurden alle Patienten eingeschlossen, die zur Randomisierung nicht auf einer Statintherapie eingeschlossen waren. Das war unabhängig davon, ob überhaupt eine nachgewiesene Statinintoleranz vorlag. Hinzu kam der Punkt, dass 40 Prozent dieser Patienten, die innerhalb der Studie gar keine Statine erhielten, auch keine weitere lipidsenkende Therapie erhielten. Also, der Grund der nicht vorliegenden lipidsenkenden Therapie hat dazu geführt, dass wir die Daten nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen haben.

Zum Stellungnahmeverfahren haben wir dann die nachweislich Statin-intoleranten Patienten ausgewertet. Daher ist die Population auch kleiner als die Zahl derjenigen Patienten, die zur Randomisierung nicht eine Statintherapie erhielten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Nachfrage Herr Kaiser, dann ergänzend Herr Wille, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe es noch nicht verstanden; denn auch in Ihrem Dossier – das ist übrigens völlig konform zu dem, wie auch Ihre Studie dies im Studienprotokoll definiert hat – haben Sie von nachweislich Statin-intoleranten Patienten gesprochen. Im Protokoll ist genau aufgeführt, wie Sie Statinintoleranz definieren.

Nochmals: Ich kann den Punkt verstehen, dass Sie jetzt Patienten herausgenommen haben, die in der Vergleichsgruppe keine aktive Therapie bekommen haben. Das ist aber nicht das Einzige, was Sie gemacht haben. Mir geht es um den zweiten Punkt. Was haben Sie da konkret gemacht? Was ist der konkrete inhaltliche Unterschied bei der Definition „nachweislich Statin-tolerant“ im Dossier und jetzt „nachweislich Statin-intolerant“ im Stellungnahmeverfahren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich glaube, der einzige Unterschied ist, dass durch den Arzt wirklich dokumentiert war, und zwar über Muskelsymptomatik und erhöhte Kretinkinasewerte, dass diese Patienten nachweislich gegen Atorvastatin und Rosuvastatin in der geringsten Dosierung intolerant waren und dass es anscheinend in den Studienunterlagen zu den Patienten, die in der Studie kein Statin erhielten, nicht für alle nachweislich in den Unterlagen vermerkt war, dass sie eine Statinintoleranz nach diesem Kriterium hatten. Daher ist unsere Analyse in der nachgereichten Stellungnahme eigentlich konservativ, weil wir weniger Patienten eingeschlossen haben: die, die nachweislich Statin-intolerant waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das verstehe ich nicht. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Also, konservativer ist erst einmal nicht richtiger, sondern das ist zunächst etwas anderes, und die Kriterien, die Sie gerade beschrieben haben, nämlich, dass da zum Beispiel bestimmte Muskelschmerzen auftreten mussten, war Teil der Definition dieser Population im Dossier, basierend auf der Definition im Studienbericht, basierend auf der Definition im Protokoll dieser Studie. Sie haben jetzt im Stellungnahmeverfahren etwas vorgelegt, von dem unklar ist, warum Sie das und wie Sie das gemacht haben, etwas, das mit dem Protokoll und der eigentlichen Vorabdefinition dieser Population nichts zu tun hat. Ich verstehe nicht, was Sie getan haben; denn alles das, was Sie gesagt haben, galt im Dossier auch schon.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Im Dossier wurde die Population der Subgruppe dargestellt, die kein Statin erhielt, und in der Stellungnahme wurde die Population dargestellt, die laut Studienprotokoll wie folgt definiert war: Patienten, die nachweislich auf zwei Statine in der niedrigsten Dosierung Statin-intolerant waren. Da haben sich laut Studienunterlagen die Zahlen nicht entsprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sie hatten sich eben beim ersten Aufschlag gemeldet, Herr Wille; dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Zum Ersten kurz zu den Statin-Intoleranten: Wir kennen die jetzt nachgereichte Stellungnahme nicht. Ich empfand den Umstand, dass Sie in der ursprünglichen Bewertung gar keinen Zusatznutzen reklamiert haben, als ganz schlüssig, weil man meines Erachtens daraus, wie die Patienten behandelt worden waren, eigentlich auch nichts groß ableiten kann. Wie gesagt, die nachgereichten Unterlagen kenne ich nicht.

Ich will jetzt grundsätzlich zu unserer Stellungnahme kurz zwei einleitende Punkte ansprechen, die ich aber auch nicht weiter vertiefen will, weil wir sie schon häufiger genannt haben. Wir hätten grundsätzlich Probleme mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auch mit der Einteilung der Gruppen, Statin-intolerant oder nicht intolerant. In unseren Augen ist das in der Praxis nicht so ganz trennbar. Probleme haben wir auch damit, dass in der zweckmäßigen Vergleichstherapie unseres Erachtens eigentlich nur Ezetimib eine Rolle spielte, weil die anderen Mittel zumindest bisher den Nachweis schuldig geblieben sind, kardiovaskuläre und andere Erkrankungen als klinisch relevante Endpunkte günstig zu beeinflussen.

Zum Zweiten: Wir haben Probleme mit der Zielwertsteuerung, die der Festlegung der Gruppen und der Vergleichstherapie zugrunde liegt – das haben wir auch schon ausführlich dargelegt – , zumindest dann, wenn es um die Senkung von LDL-Werten um weiter als 100 mg/dl geht. Ich will aber jetzt tatsächlich auf diese Bewertung eingehen; lassen wir das mal beiseite, weil wir es schon häufiger diskutiert haben.

Im Grunde genommen können wir die Dossierbewertung des IQWiG gut nachvollziehen. Unter der Voraussetzung, dass man diese zielwertgesteuerte Therapie und auch die vorgesehene zVT als Grundlage nimmt, hätte in unseren Augen auch bei dieser Subpopulation mST, also maximal tolerierte Statintherapie, in der OUTCOMES-Studie in der Gruppe für die Vergleichstherapie Ezetimib hineingehört, unabhängig davon, ob das nun bei Studienplanung oder -beginn noch nicht etabliert war. Meines Erachtens müssen wir ja heute bewerten, was heute Standard bzw. leitliniengerecht ist. Gerade wenn man die zielgerichtete Therapie mit LDL-Senkung propagiert, dann gehört natürlich auch dazu, dass das mit dem Ezetimib gemacht wird, wofür eine zwar geringe, aber doch feststellbare Verbesserung hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nachgewiesen ist.

Wir haben uns ein bisschen ausführlicher mit den Subgruppenanalysen beschäftigt, insbesondere – ich will es erst einmal nicht zu kompliziert machen – zu der OUTCOMES-Gesamtstudie. Da halten wir noch für auffällig, dass es darin eine ganze Reihe von hochsignifikanten Interaktionstests gibt, die zeigen, dass zum Beispiel die Mortalität – ich beziehe mich jetzt immer auf die gesamte OUTCOMES-Studie – bei Patienten in Westeuropa nicht gesenkt wird, numerisch sogar mit 21 Prozent, also einem Hazard Ratio von 1,21, höher liegt als unter der Vergleichstherapie, dass auch die KHK-Ereignisse, wozu beispielsweise Infarkte gehören, in Westeuropa ebenfalls nicht gesenkt werden und das entsprechende Hazard Ratio knapp über 1 liegt.

Es geht weiter: Auch das Alter hat offenbar einen Einfluss. Bei Patienten unter 65 Jahren gibt es keinen nachweisbaren Einfluss auf die Schlaganfallrate, einen gebräuchlichen, weit verbreiteten und oft benutzten Endpunkt für Todesfälle, Infarkte und Schlaganfälle, genauso wenig auf periphere AVK-Ereignisse. Möglicherweise am gravierendsten und am eindrücklichsten ist, dass im Grunde für alle Patienten, die bereits einen basalen LDL-Wert von unter 100 hatten – das waren mehr als 50 Prozent der Gesamtpatienten –, sich weder in der absoluten noch in der relativen Reduktion der Effekte Signifikanzen für eine ganze Reihe von Endpunkten zeigten. Das betrifft die Mortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, die koronare Mortalität, die MACE-Endpunkte usw. Ich will sie nicht alle aufzählen; aber das ist für uns ein doch recht bedeutsamer Punkt, sodass wir letzten Endes zu folgender Einschätzung kommen: Es mag gut sein, dass dieses Mittel für bestimmte Patienten einen Nutzen hat; nur können wir eigentlich nicht erkennen, welche Patienten dies sind, welche LDL-Werte sie haben oder – so könnte man auch sagen – wo sie eigentlich wohnen müssen. Insofern haben wir da eigentlich mehr Fragen. Wir würden das Grundprinzip gar nicht so unbedingt infrage stellen, aber die Konkretisierung, welche Patienten das eigentlich sein sollen, können wir weder durch die Studie selber noch durch das Modul A oder die Dossierbewertung genau ausmachen. – Das war es jetzt erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Als Reaktion auf diese Ausführungen von Herrn Wille habe ich jetzt Herrn Volz, Herrn Laufs und Frau Garbe. – Dann geht es weiter mit Frau Bickel.

**Herr Volz (Sanofi):** Ich würde etwas zur Diskrepanz bei der Statin-intoleranten Population im Dossier und in der nachgereichten Stellungnahme sagen. Im Dossier war es explizit eine Subgruppenauswertung, und da wurden alle Patienten berücksichtigt, ob sie Statine bekommen haben oder nicht. In der nachgereichten Stellungnahme waren es explizit Patienten, die nachweislich zwei oder mehrere Statine bekommen haben, also nicht vertragen haben; das war dann diese Statin-intolerante Population. Deshalb kommt auch dieser Unterschied zustande.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Laufs, dann Frau Garbe.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ich äußere mich auch in Absprache mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der DGG und einer ganzen Reihe anderer Fachgesellschaften. – Herr Hecken, Sie haben richtigerweise die zentrale Frage nach der maximalen Lipidtherapie gestellt. An dieser Stelle gebührt Ihnen – auch im Namen der Fachgesellschaften, so glaube ich – ein großes Kompliment für Ihre Entscheidung, bevor die OUTCOMES-Studien vorlagen. Diese schwierige Situation hat der G-BA, aus Sicht der Fachgesellschaften exzellent gelöst. Jetzt haben wir mit FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES

zwei Endpunktstudien. Bedauerlicherweise werden sie vom IQWiG nicht wirklich im Detail besprochen, was aus Sicht der Patienten schade ist, weil darin doch relevante Informationen stecken.

Im Kern stellt sich die Frage, inwieweit LDL-Cholesterin als kausaler Risikofaktor anerkannt wird. Das wird auf der ganzen Welt von regulatorischen Behörden und den Fachgesellschaften getan, und insofern steckt auch in der Stellungnahme des IQWiG ein aus meiner Sicht nicht lösbares intellektuelles Problem, wenn man auf der einen Seite die zweckmäßige LDL-senkende Vergleichstherapie diskutiert, gleichzeitig aber LDL als kausalen Risikofaktor negiert, und dies als einziges wissenschaftliches Institut der gesamten Welt.

Zu Ihrer konkreten Frage: 89 Prozent der Patienten sind mit Atorvastatin 40 bis 80 mg bzw. Rosuvastatin 20 bis 40 mg behandelt worden. Das muss man jetzt auf das Jahr 2012 zurückprojizieren. Das wäre auch nach heutigem Standard eindeutig eine phänomenale Therapie, die an keiner Stelle in Deutschland jemals irgendwo umgesetzt wird. Man muss auch bedenken, dass eine Verdoppelung der Statindosierung aufgrund des kompetitiven Antagonismus an der HMG-CoA-Reduktase – das ist der molekulare Wirkmechanismus – nur zu einer maximal 6-prozentigen weiteren LDL-Senkung führt. Auch eine Hochtitration aller Patienten auf die maximal im Handel verfügbaren Statindosierungen hätte also nur eine minimale Veränderung des LDL-Wertes in der Vergleichsgruppe bedingt.

Insofern würden wir nachhaltig dafür plädieren, sowohl die FOURIER-Studie als auch die ODYSEE-OUTCOMES-Studie, die sich aus unserer Sicht gegenseitig unterstützen und bestätigen, für die Beurteilung dieses Gremiums heranzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laufs. – Jetzt habe ich noch Frau Garbe und Herrn Wille nochmals auf der Liste stehen; dann geht es weiter mit Frau Bickel.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Ich möchte gern noch auf die ersten Worte von Herrn Kaiser zur Frage Ezetimib und KV-Quoten antworten. Es ist korrekt, dass sie für die gesamte Population der Hypercholesterinämie-Patienten prinzipiell gelten. Man darf aber nicht vergessen, dass es einen Therapiehinweis gab, der die Verordnung ja auch noch einmal einschränkt, und zwar – so will ich es jetzt einmal nennen – auf die Hochrisikopopulation. Das heißt, wir haben im Prinzip zwei regulierende Instrumente, die die Ärzte in der Verordnung sich natürlich schon zurückhalten lassen. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist Folgendes: In der ODYSEE-OUTCOMES-Studie war es nicht verboten, Ezetimib zu verordnen, ganz im Gegenteil. In der Run-in-Phase war es durchaus erlaubt. Die Ärzte haben davon halt keinen Gebrauch gemacht. Aber laut Studienprotokoll bestand die Möglichkeit, Ezetimib zusätzlich zu den Statinen einzusetzen. – Ich würde jetzt gern noch einmal an Herrn Paar weitergeben, der sich zur COMBO II ebenfalls zum Punkt Ezetimib äußern würde.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Vielleicht noch ein Wort zu dem Aspekt der Studienplanung. Ich sage es einmal ganz einfach: Ich glaube, dass man heute die Studie anders geplant hätte und dass man Ezetimib heute, mit dem Wissensstand von heute, eben als weitere Eskalation sozusagen im Studienprotokoll vorgesehen hätte. Das ist heute so, und ich bin mir auch nicht sicher – – ich fand auch Ihre Rechnung mit den KV-Quoten nicht stichhaltig. Es kann sein, dass die 5 Prozent oder 3,8 Prozent, die das bekommen, dann wirklich nur die

Hochrisikopatienten sind, aber ich persönlich habe dazu keine Daten; ich weiß nicht, ob Sie sie haben.

Uns ist an mehreren Stellen immer sozusagen vorgeworfen worden, wir würden uns bei COMBO II irgendwie anders verhalten als bei OUTCOMES. Der Unterschied liegt einfach darin, dass COMBO II natürlich einen anderen Endpunkt hatte. COMBO II hatte einfach die Fragestellung: Senkt Alirocumab stärker LDL-C, oder senkt Ezetimib stärker LDL-C? Das war die Fragestellung. Die COMBO II war keine Outcome-Studie, und insofern sind viele der scheinbaren Widersprüche vielleicht doch einfach auch dem Endpunkt und dem Studienziel geschuldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Paar. – Jetzt habe ich Herrn Wille und Herrn Müller-Wieland, dann Frau Bickel und Herrn Lenzen.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Im Grunde genommen hat es sich fast erübrigt, weil Herr Paar gerade auch gesagt hat, die Studie würde er heute gar nicht mehr so auflegen. Das heißt eben: Die Vergleichsgruppe würde nur dann, wenn man diese LDL-Senkung als Therapieziel der maximalen Senkung verfolgte, einfach dazugehören. Insofern wäre das vielleicht eine Studie OUTCOMES, die die Fragen, die wir heute haben, nicht mehr beantwortet, und insofern würde sie in meinen Augen auch nicht verwertbar sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte kurz zu den drei Punkten Stellung nehmen, nämlich erstens zu der Maximaltherapie, zweitens zu den regionalen Unterschieden und Subgruppen – eine schwierige Diskussion –, und dann würde ich mir erlauben, in dem dritten Punkt noch kurz auf die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus einzugehen.

Vielleicht noch einmal zur Therapie und der maximalen Therapieeskalation: Ich glaube, Herr Laufs hat wunderbar dargestellt, dass die maximale Therapie mit 40 bis 80 mg oder 20 bis 40 mg für die Statine so akzeptiert ist. Ich denke, die Situation heute ist nicht der Vergleich zu Ezetimib – ich komme auch gleich dazu –, sondern die allererste Frage ist doch, weil wir uns heute in einer Re-Evaluierung befinden, ob die Datenlage überzeugend ist, dass mit dem effektiven Hemmer oder der Senkung des LDL-Cholesterins im Mittel um 50 Prozent – nicht um 20 Prozent wie bei Ezetimib – eine kardiovaskulären Risikoreduktion assoziiert ist. Das ist doch der Kern der heutigen Diskussion bzw. des neuen Verfahrens. Das heißt aus unserer Sicht natürlich auch, wenn 5 Prozent oder 10 Prozent mit Ezetimib eingeschlossen waren, ist der erste Kommentar: Ja, es war nun mal 2012.

Zweitens weiß ich auch nicht, Herr Kaiser, woher die Daten kommen. Da kann ich nur sagen: Ich bin mir sicher, vor IMPROVE-IT hat in Deutschland nicht jeder Patient mit koronarer Herzerkrankung eine Kombinationstherapie bekommen. Die Frage ist doch eher: Glaubt man denn, dass mit oder ohne Ezetimib die grundsätzliche Aussage „nicht LDL-Cholesterin-Senkung durch PCSK9-Hemmung im Hochrisikokollektiv“ ein anderes Ergebnis im Hinblick auf den kardiovaskulären Endpunkt geben würde? Hierfür gibt es doch zumindest im Moment überhaupt keinen Anhalt. Ich gehe auf COMBO II jetzt nicht ein. Es wurde bereits gesagt, das war eine spezifische Fragestellung.

Das heißt, ja, sie hatten eine maximale Therapie, mit oder ohne Ezetimib. Von der medizinischen Empfehlung heutzutage würden wir ja sagen, eine Eskalation, wir würden

sagen, Statine maximal verträglich, dann Ezetimib und dann – und dies kennen Sie ja auch – sehr differenzierten Umgang: Wo ist eine Therapie mit einem PCSK9-Antikörper gerechtfertigt? Sie ist vom G-BA ja durchaus in der Diskussion bereits festgelegt worden, und jetzt kommen die kardiovaskulären Outcome-Daten dazu.

Hinsichtlich der Frage, ob man während einer Studie die Kontrollgruppe oder den Nichtinterventions-Arm in der lipidsenkenden Therapie eskalieren kann – es geht ja nachher auch um andere Verfahren –, muss man ganz klar sagen: Das ist ein anderes Design. Das kann man sich überlegen, aber das ist kein Efficacy-Trial-Design für einen kardiovaskulären Outcome. Da muss die Placebo-Gruppe nun einmal in der gegenwärtigen Therapie „geclamt“ sein. Das kann man also diskutieren, das kann man sich wünschen; aber das ist nicht der akzeptierte RCT-Trial, wie es von der FDA und der EMA gefordert wird.

Ich begrüße natürlich sehr die Erkenntnisse der AkdÄ, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, der Vorschlag mit Fibraten und all dem ganzen Kram, in unserer heutigen medizinischen Empfehlung nicht mehr leitliniengemäß ist. Also, da gibt es überhaupt keine Frage; das ist Statin plus Ezetimib und dann Eskalation in der Hochrisikokonstellation mit einem PCSK9-Antikörper. Insofern langer Rede kurzer Sinn: Die ODYSSEE-OUTCOMES-Studie repräsentiert sowohl vom Design als auch vom Patientenkollektiv für uns durchaus ein hochrelevantes Kollektiv, um eben die Frage zu beurteilen, ob bei diesen Patienten eine weitere LDL-Cholesterinsenkung mit einer weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist. Wir von den Fachgesellschaften, auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, würden uns der Beurteilung des europäischen CHMP anschließen, dass dies der Fall ist.

Jetzt ist Teil 2 der schwierig zu beantwortenden Frage: Wie guckt man sich diese Subgruppen an, Westeuropa, dick/dünn etc.? Was wir bei diesen Designs meines Erachtens manchmal vergessen, auch wenn niemand darauf jetzt eine Antwort hat, ist zunächst einmal folgende Frage: Gibt es ein begründetes Konzept, warum zwischen PCSK9-Wirkung, LDL-Cholesterinsenkung, kardiovaskulärem Risiko bei bestimmten Populationen sozusagen grundsätzlich kein Effekt zu sehen ist, oder liegt es eventuell an den Kollektiven im Studiendesign?

Nun ist das Design auch von ODYSSEE OUTCOMES im Wesentlichen ereignisgetrieben. Das heißt, wenn eine bestimmte Zahl erreicht wird, hören Sie mit der Studie auf. Deswegen sind solche Studien – das Gleiche gilt natürlich auch für Evolocumab und andere Studien – aus medizinischer Sicht relativ kurz, im Mittel 2,8 Jahre. Wenn der primäre Outcome zum Beispiel der MACE ist, der ja aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall zusammengesetzt ist, und Sie das fürs erste Ereignis „clampen“, dann ist ja nachvollziehbar, dass diejenigen Patienten, die ein hohes Risiko haben und bei denen auch statistisch die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts höher ist als die Wahrscheinlichkeit zu sterben, sozusagen zuerst erfasst werden. Damit will ich Folgendes sagen: Wir vergessen in der Diskussion, dass es nicht darum geht, wie es im Unendlichen aussieht. Vielmehr geht es um das erste Ereignis innerhalb von 2,8 Jahren, und da tritt bei diesem Kollektiv einfach der Myokardinfarkt früher und häufiger ein der kardiovaskuläre Tod.

Zweiter Punkt: Wenn man diese 2,8 Jahre nimmt, dann ist Treiber natürlich auch der Teil der Patienten mit einem hohen Risiko. Der Anteil von Patienten mit einem hohen Risiko, die trotz maximaler Therapie immer noch einen LDL-Cholesterin-Wert von über 100 haben, verglichen mit denjenigen, die zum Beispiel unter der Therapie bereits ein LDL-Cholesterin von 70 haben, kann durchaus eine Erklärung sein, weil sie nicht die gleiche Wahrscheinlichkeit haben,

innerhalb von 2,8 Jahren ein Ereignis zu haben. Vielleicht entsteht potenziell dadurch die Verzerrung. Ich gehe jetzt nicht auf die Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen in Westeuropa und anderswo ein. Die Frage ist, inwiefern es Grund gibt, davon auszugehen, dass die Ergebnisse anders wären, wenn man fünf Jahre oder zehn Jahre betrachtete; denn das ist die täglich anstehende Therapieentscheidung, die wir treffen müssen.

Der dritte Punkt ist folgender, noch einmal zur Erinnerung: Die Patienten mit Diabetes mellitus in ODYSSEE OUTCOMES hatten auch ein besonders hohes Risiko und haben auch besonders effektiv angesprochen. Ich möchte es noch einmal sagen: Das sind Patienten mit Diabetes mellitus, kardiovaskuläres Hochrisiko, sie sind maximal behandelt – ich sage mal, plus/minus Ezetimib; darauf werde ich jetzt nicht eingehen –, während Sie in der Kontrollgruppe, also derjenigen Gruppe von Patienten, die auch laut Ihrer Meinung bestens therapiert sind, eine Ereignisrate von 16,4 Prozent über die 34 Monate, also im Mittel 2,8 Jahre, verzeichnen. Wenn Sie das auf zehn Jahre hochrechnen und selbst einmal annehmen, dass es nicht mehr wird, dann sind wir bei um die 50 Prozent Risiko.

Wir sehen bei diesen Hochrisikopatienten einen Handlungsbedarf, und zwar auch nicht abhängig davon, ob das LDL mit Ezetimib im Mittel um 15 oder 18 Prozent heruntergeht. Vielmehr ist das, was uns überzeugt, die dortige mittlere LDL-Cholesterinsenkung um noch einmal 50 Prozent. In dem betreffenden Kollektiv belief sich die absolute Risikoreduktion in dieser kurzen Zeit immerhin auf 2,3 Prozent. Das sind Number needed to treat in dieser kurzen Zeit von etwas mehr als 1 : 40. Also, die Frage ist: Überzeugen uns die Daten, dass mit PCSK9-Hemmer Alirocumab aufgrund der jetzigen Studiendatenlage nicht nur das LDL-Cholesterin effektiv gesenkt wird, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko? Dies halten wir unsererseits für überzeugend. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Jetzt habe ich Herrn Wille und Herrn Schettler, dann Frau Bickel, Herrn Lenzen und Herrn Kaiser mit weiteren Fragen.

**Herr Prof. Dr. Klose (D-A-CH):** Ich mache es auch gnädig. Es konnte jetzt eben der Eindruck entstehen, als ob die Nichtstatinevidenz gering wäre und deswegen die Fibrate oder Ionenaustauscher keine große Rolle mehr spielen. Sie sind den Statinen sehr unterlegen – das ist völlig richtig – und haben deswegen die geringere praktische Bedeutung; aber Outcome-Evidenz liegt vor. Dieser Beitrag wird von mir insofern als wichtig erachtet, weil sich ganz generell Lipidwirkung in kardiovaskuläre Wirksamkeit übersetzt. Also, die Statine haben keine Sonderrolle durch pleiotrope Effekte oder so etwas, was immer mal wieder diskutiert wird, sondern es geht genau um das, was eben auch Herr Laufs sagte, nämlich um die Wirkung auf LDL, die sich ganz praktisch proportional in kardiovaskuläre Wirksamkeit übersetzt. Wie gesagt, da ist die Antikörpertherapie mit PCSK9-Inhibitoren ein ganz großer weiterer Fortschritt, insbesondere für besondere Patientengruppen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Dann gehen wir jetzt weiter: Herr Paar, Herr Wille und dann Herr Schettler, anschließend Frau Bickel, Herr Lenzen, Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich möchte zur Heterogenität noch einmal kurz etwas sagen und nochmals daran erinnern, dass beim primären Endpunkt der Interaktionstest bezüglich der Regionen negativ war. Also, da bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, keine

positive Interaktion. Die Senkung beim primären Endpunkt in Westeuropa lag bei 10 Prozent, während das Gesamtstudienresultat im Bereich von 15 Prozent lag.

In den Dossiers werden einfach aufgrund der Methodik multiple Testungen mit all den statistischen Dingen durchgeführt, die es da zu beachten gilt. Von den fast 40 oder 40 im AMNOG-Dossier durchgeführten Tests auf Heterogenität nach Region gab es bei insgesamt vier eine Signifikanz; darauf hat Herr Wille hingewiesen. Es war also wirklich der verschwindende Teil dieser 40 Tests, wobei es auch um Endpunkte wie Mortalität ging, hinsichtlich derer man gerade in dieser Studie aufgrund der auch von Herrn Müller-Wieland angesprochenen kurzen Dauer von 2,8 Jahren sicherlich noch nicht den kompletten Effekt der Intervention sehen konnte.

Natürlich haben wir auch versucht, das irgendwo zu verstehen, einmal die Patienten in den demografischen Daten aus Amerika mit den europäischen Patienten zu vergleichen. Da gibt es natürlich die erwarteten Unterschiede. Statistisch werden die Zahlen am Ende irgendwann so klein, dass man sie nicht mehr publizieren kann; das muss man einfach sagen. Insgesamt sind, wenn man diese Hypothesengenerierungen macht, die Unterschiede dann noch einmal geringer, wenn man also wirklich Patienten mit gleichen demografischen Faktoren paarweise vergleicht. – Das ist der Kommentar in Bezug zur Heterogenität. Ich bitte wirklich festzuhalten, dass der primäre Endpunkt keine Heterogenität hatte.

Vielleicht abschließend noch zu der Diskussion, was ich ja eben eingeräumt habe, dass man die Studie heute anders gemacht hätte. Das habe ich eben auch bewusst so gesagt. Aber es stellt sich jetzt hier vor allen Dingen folgende Frage: Wie viel der Evidenz aus dieser OUTCOMES-Studie nimmt man, welche Bewertung schließt man daraus? An der Tatsache, dass es durch eine über maximale Statine hinaus deutlich aggressivere LDL-Senkung in beiden Studien, FOURIER und ODYSSEY-OUTCOMES, zu einer Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen gekommen ist, besteht meines Erachtens nach diesen beiden Studien kein Zweifel mehr. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Paar. – Herr Wille bitte nochmals.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Mich haben die Versuche, diese Heterogenität und die zum Teil sehr auffälligen Interaktionstests mit p-Werten zum Teil unter 0,001 zu erklären, noch nicht so ganz zufriedengestellt. Insbesondere befriedigt mich überhaupt nicht, dass die Studie zu kurz war. Gerade wenn man sich die Mortalität anguckt und jetzt schon ein Hazard Ratio von 1,21 hat, dann könnte man ja auch vermuten oder prophezeien, dass das dann möglicherweise auch signifikant wird, also genau im Gegenteil. Diese Argumentation halte ich für etwas gefährlich.

Für uns war tatsächlich die Abhängigkeit der Effekte von den Ausgangs-LDL-Werten beeindruckend, weil dies auch durchgängig so zu konstatieren war. Wenn wir uns vor Augen halten, dass laut den Leitlinien bei Hochrisikopatienten mit Gefäßkrankungen LDL-Werte von unter 70 angestrebt werden, wobei das sogar noch für Patienten gilt, die einen zufällig festgestellten Carotisplaque oder Koronarkalk haben, wenn das alles als Hochrisiko bezeichnet wird und bei diesen Patienten nach den europäischen Leitlinien die LDL-Werte unter 70 gesenkt werden sollen, dann besteht da für uns einfach eine Diskrepanz, sodass man erst einmal erklären muss, warum dieses Mittel einen Sinn hat, obwohl es eben die Senkung einer ganzen Reihe von Endpunkten, die ich aufgeführt habe, nicht mehr günstig beeinflusst,

sowohl in der relativen Senkung als auch in der absoluten Senkung, sofern die LDL-Werte am Anfang nicht mehr über 100 lagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Jetzt habe ich noch Herrn Schettler, und dann kommen wir wieder zur Fragerunde.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht kann ich direkt darauf antworten. Was überhaupt außer Frage steht – ich glaube, da sind wir uns alle einig –, ist der Fakt, dass es hier eine gewisse Linearität bezüglich der Absenkung und kardiovaskulärer Mortalität gibt. Das ist wohl unstrittig. Was wir auch zeigen können – das sehen wir in unserem täglichen Tun und Handeln mit unseren Patienten –, ist die Tatsache, dass wir, wenn wir die LDL-Konzentration entsprechend unter 70 mg/dl absenken können – ich betone, dass dies zutrifft, egal mit welchem Medikament und egal auf welchem Weg es geschieht –, die Linearität aufzeigen können und wir damit weitere kardiovaskuläre Ereignisse verhindern können, und darum geht es.

Es sei auch noch einmal ganz klar betont: Wir haben ein Mittel zusätzlich in der Hand, genau diese Linearität nach unten, die Reduktion von weiteren Ereignissen, zu erreichen. Von daher ist es so wichtig, dass wir dieses Medikament auch auf diesem Markt haben. Eingangs ist ja schon von Herrn Laufs wunderbar gezeigt worden, welcher Bedarf eigentlich besteht. Wir sollten nicht die Diskussion anfangen, ab einem bestimmten Bereich aufzuhören. Ich möchte nur daran erinnern, dass wir früher einmal bei einem LDL-Cholesterinwert von 190 mg/dl von einer schweren kardiovaskulären Erkrankung gesprochen haben. Wir titrieren uns ja mit neuen Erkenntnissen in der Wissenschaft – so ist das nun mal – immer weiter nach oben.

Was ich eigentlich sagen wollte und was vielleicht auch für die Runde noch einmal ganz wichtig ist, ist Folgendes: Egal, welche Wege wir bezüglich der Absenkung des LDL-Cholesterins beschreiten, erreichen wir, je niedriger wir kommen, eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse, und das geschieht – es sei noch einmal gesagt – mit jedem Mittel, das wir in der Hand haben, fast egal: je niedriger, umso besser. Das ist nach wie vor gezeigt, das ist Proof of Principle. Das erreichen wir mit Statinen, das erreichen wir mit den PCSK9-Inhibitoren, und das erreichen wir auch mit anderen Verfahren. Aus diesem Grund geht es ja darum, weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, und das gilt einfach für diese Therapieform. Von daher und vielleicht noch zum Abschluss: Wenn wir damals über die Statine so diskutiert hätten, wie wir heute über die PCSK9-Hemmer diskutieren, nämlich über eine kurze Laufzeit dieser Statine, wären sie mitnichten auf den Markt gekommen.

Das muss man auch einmal sagen. Hier sind diese Studien eventgetriggert durchgeführt worden. Man hat sich ein Ziel gesetzt; diese Ziele sind erreicht worden. Sie sind, so können wir heute diskutieren, nach zwei Jahren für FOURIER und letztendlich nach 2,8 Jahren für die ODYSSEY OUTCOMES erreicht worden. Das ist einfach so; so macht man Studiendesigns heute. Ich glaube, das Proof of Principle „The lower the better“ ist gezeigt worden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Herr Schettler. – Frau Bickel, Herr Lenzen, Herr Kaiser.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage bezüglich der COMBO-II-Studie. Könnten Sie uns mitteilen, wie stark die LDL-C-Senkung war, sowohl im Alirocumab-Arm als auch im Ezetimib-Arm?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu vom pU? – Herr Wille, Sie hatten sich schon mal gemeldet.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es ging eigentlich nur noch mal um die Linearität. Soll ich das jetzt sagen oder später?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, dann beantworten wir zuerst die Frage; dann nehme ich Sie auf die Liste.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ja, okay.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Das steht in der Fachinformation; ich habe gerade noch mal nachgeguckt. In dem Ezetimib-Arm betrug die LDL-C-Senkung 21 Prozent nach zwölf Wochen, 20,7 Prozent nach 24 Wochen, und unter Alirocumab waren es 51 Prozent und 50,6 Prozent, also ungefähr 30 Prozent Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Volz.

**Herr Volz (Sanofi):** Ich möchte noch etwas hinzufügen. Nach 104 Wochen, also nach Ende der COMBO-II-Studie, waren es sogar 28,9 Prozent LDL-C-Senkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich dazu noch Herrn Professor Sauerbruch und Herrn Professor Laufs.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Etwas übergeordnet: Wenn man sich die Beurteilung durch das IQWiG anschaut, dann kann man es innerhalb der Logik des IQWiG gut verstehen, dass Sie da keinen Zusatznutzen gefunden haben. Das zeigt aber das Problem der Festlegung der zVT. Wenn man die Diskussion hier hört – wir haben jetzt ein Medikament und ein Wirkprinzip, das zeigt, nachgewiesen an einer sehr, sehr hohen Anzahl von Patienten, dass es wirklich nebenwirkungsarm, fast nebenwirkungsfrei einen Surrogatparameter effizient senkt – und wenn man das LDL-C als Surrogatparameter anerkennt, dann fragt man sich, warum man sich so schwertut, eine solche Therapie zu finanzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Der Grund, warum wir alle hier einen Tag freinehmen und hierherkommen, ist ja, dass wir einen echten Bedarf von Hochrisikopatienten haben, die trotz einer wirklich nach bestem Wissen und Gewissen optimal durchgeführten oralen Therapie einschließlich dieses unsäglichen Themas der Unverträglichkeiten noch weit, weit vom Zielwert entfernt sind – Lichtjahre! –, egal, ob man ihn nun bei 70 oder wo auch immer ansetzen will, Patienten, in deren Interesse wir wirklich einen dringenden Bedarf für ein solches Therapieprinzip haben, um das LDL zu senken. Das ist der Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille jetzt noch mal.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte noch einmal etwas zu der Linearität von LDL-Senkung und klinischem Benefit sagen. Ich glaube, das ist einfach so nicht richtig, das kann man einfach nicht so stehen lassen; deshalb wollte ich es nur kommentieren. Wenn überhaupt, ist das eine log-lineare Beziehung, also dass die eine Ordinate logarithmisch skaliert ist. Außerdem ist auch bekannt, dass es gar nicht für alle Mittel zutrifft. Wir hatten einige Mittel, die eine deutliche

LDL-Senkung bewirkten und dennoch die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse erhöhten. Also, man kann wirklich nicht von einer Linearität sprechen. Das wollte ich nochmals klarstellen. Das ist einfach nicht richtig, entspricht nicht dem Stand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen, Herr Kaiser, Frau Bickel.

**Herr Dr. Lenzen:** Noch eine Frage an die klinischen Stellungnehmer: Ich bin doch ein wenig erstaunt, wie sehr sich alle beim Thema Regionen wegducken; Herr Wille ist der Einzige, der das diskutiert. Um es nochmals auf den Punkt zu bringen: Wir haben in dem Stratum Westeuropa einen Mortalitätsnachteil von 20 Prozent. 20 Prozent sterben mehr. Macht Ihnen das eigentlich überhaupt keine Sorgen? Sie kehren das wirklich alles komplett unter den Teppich. Das zeigt sich auch bei den anderen Endpunkten, das ist letztlich auch ein Bild, das bei Evolocumab komplett konsistent ist. Eigentlich ist es eine Replikation dessen, was da schon aufgetreten ist und was der G-BA in der Nutzenbewertung ausführlich diskutiert hatte. Die Vorteile generieren sich vor allem aus der Gruppe Nordamerika und Osteuropa. Wie gesagt, bei Westeuropa ist es eher ein neutrales Bild bis hin zum negativen Bild. Vielleicht können Sie dazu noch mal Stellung nehmen. Mich würde zudem interessieren, ob Sie klinisch irgendwelche Gründe dafür identifizieren können, warum der Effekt in den anderen Regionen so stark ist, hier jedoch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Frau Ehmke als Erste. Mir ist das egal; sonst machen wir Herrn Laufs, Herrn Garbe.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich würde gern dazu Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie müssen sich einigen, ich habe drei. – Dann fangen Sie an, Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Das kann ich so auch nicht im Raum stehen lassen, weil das, was da gerade gesagt wurde, meiner Meinung nach grundlegend falsch ist. Von all den 19 Endpunkten, die wir in der OUTCOMES getestet haben, zeigten – dabei ist es egal, welche Population man jetzt betrachtet, die gesamte oder die maximal Statin therapierten – genau zwei Endpunkte einen Beleg, dass es einen Effekt nach Region gibt. Von diesen beiden Endpunkten ist der eine die LDL-C-Senkung, und er zeigt einen quantitativen Subgruppeneffekt. Das heißt, der Effekt ist nur unterschiedlich groß in allen Gruppen, aber er ist deutlich signifikant in die gleiche Richtung in allen Gruppen. Es konnte also nur in einem Endpunkt ein Beleg nachgewiesen werden, dass es hier einen Regioneneffekt gibt. Das zeigt meiner Ansicht nach kein konsistentes Bild über viele Endpunkte hinweg, sodass man sagen könnte, dieses Medikament wirke nicht bei Patienten in Westeuropa.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu jetzt Frau Bickel, dann Herr Gallwitz und Herr Laufs.

**Frau Bickel:** Interessanterweise hatten wir in der FOURIER-Studie genau das gleiche Phänomen. Also, ganz klar ist mir nicht, warum wir in beiden Studien eine Effektumkehr hatten. Das relative Risiko war über eins, sowohl in der FOURIER-Studie als auch hier in dieser Studie, und so ganz kann ich es mir nicht damit erklären, dass es ereignisgetrieben ist. Wir haben auch Diabetesstudien, die ereignisgetrieben sind, bei denen wir zumindest keine Effektumkehr gesehen haben. Ich kann es mir noch immer nicht ganz erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar, dann Herr Gallwitz, danach Herr Laufs.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Wenn ich es richtig erinnere, gab es bei FOURIER bei dem klinisch relevanten Endpunkt eine Heterogenität, diesem Overall-Endpunkt, also dem primären Endpunkt. Ich hatte es eben schon ausgeführt: Das ist bei ODYSSEY OUTCOMES nicht der Fall. Im primären Endpunkt gibt es keinen positiven Interaktionstest. Zudem haben wir wirklich, weil das Dossier es fordert, multipel getestet – das ist überhaupt keine Frage –, und bei diesen zahlreichen multiplen Testungen gibt es dann diese zwei positiven Befunde, die sich nach weiteren Auswertungen schon nivellieren. Es ist einfach so, dass die Patienten nicht absolut vergleichbar sind. Ich empfinde es insofern als nicht gerechtfertigt, als im primären Endpunkt, der in dieser Studie die höchste Aussagekraft hat, der Interaktionstest in Bezug auf die Region negativ ist und es einen Vorteil für die Patienten in Europa gibt. Das ist das primäre Hauptstudienergebnis, und das ist das, was ich gesagt habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Herr Gallwitz, Herr Laufs, Herr Schettler, dann Nachfrage Herr Lenzen, dann Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Meines Erachtens muss man hier auch berücksichtigen, dass die Versorgung bei schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen regional durchaus unterschiedlich ist und auch noch einmal isoliert zu unterschiedlichen Outcomes führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Laufs, dann Herr Schettler.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ich glaube, Herr Professor Hecken, Ihre erste Frage nach der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie haben wir, glaube ich, klar beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Ihre zweite Frage nach den Regionen können wir genauso glasklar beantworten: Erstens gab es bezüglich dieses Endpunktes gar keine Heterogenität. Zweitens können wir mit absoluter Sicherheit sagen, dass die Substanz Alirocumab eine entsprechende LDL-Senkung auch in einer deutschen Population zeitigt; insofern ist das wohl ganz klar belegt. Drittens kann man an dieser Stelle – hier sitzen lauter Menschen, die wesentlich mehr von Statistik verstehen als ich – auch noch nach Sternzeichen stratifizieren und irgendwie in der dritten Subanalyse feststellen, dass die Jungfrau nicht profitiert. Insofern entspricht das jetzt nicht einer adäquaten Betrachtung der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir es gerade der Jungfrau wünschen würden. – Herr Schettler, bitte.

**Herr PD Dr. Schettler (DGfN):** Vielleicht noch ganz kurz zu den Ausführungen zu Linearität/LDL-Cholesterin. Ich glaube, das ist unstrittig. Es gibt genug Studien, die das aufgezeigt haben. Es gibt die CTT-Trialists, und wir haben es letztlich ebenfalls wiederholt zeigen können, auch in anderen Studien, die entsprechend die Linearität aufzeigen konnten. Dies infrage zu stellen oder eine andere Mathematik zugrunde zu legen, halte ich hier nicht für sinngebend. Es ist auch hier in dieser Studie gezeigt worden, dass es einen Zusammenhang gibt: Je niedriger wir kommen, umso niedriger sind die kardiovaskulären Ereignisse, und das ist das Ziel, gerade auch für das Hochrisikopatientenklientel, das wir zum Teil betreuen – Herr Laufs hat es vorhin schon ausgeführt – und das eben nicht unmittelbar in die Nähe von 70 bis

100 mg/dl kommt. Vielmehr haben wir Patienten, die sich äußerst schwierig therapieren lassen; da sind wir bei LDL-Konzentrationen, die weit über 190 und sogar 200 mg/dl reichen. Wir brauchen diese Substanz für den Einsatz im Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal Herr Lenzen, dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Lenzen:** Folgendes möchte ich gern fürs Protokoll nochmals festhalten: Frau Ehmke, Sie hatten gesagt, ein Interaktionseffekt zeige sich nur bei LDL. Ich verweise auf Ihr Modul 4D, Tabelle 455, Subgruppeneffekte nach Region. Da zeigt sich ein Interaktionswert von 0,01 für die Gesamtmortalität – es zeigt sich hier also sehr wohl einen Beleg für eine Effektmodifikation –, und da zeigt sich auch dieser Nachteil für Westeuropa, der diskutiert wurde.

Bei allen Diskussionen über eine LDL-Senkung, Herr Laufs: Ich meine, dafür macht man doch eine Outcome-Studie, genau dafür, dass man harte Endpunkte erfasst. Genau an dieser Stelle zeigt sich hier einen Nachteil. Von daher halte ich das schon für eine sehr relevante Sache, die man jetzt, wie gesagt, nicht einfach vom Tisch wischen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich will zu dem letzten Punkt kommen. Meines Erachtens muss man ein bisschen vorsichtig mit der Aussage sein, hier zeige sich ein Nachteil, weil sich in der Gruppe Westeuropa kein signifikanter Unterschied zeigt. Ich glaube trotzdem, dass man es so nicht ignorieren sollte, wie es bislang in dieser Diskussion ignoriert worden ist.

Ich bin immer wieder beeindruckt, mit welcher Vehemenz bestimmte Wissenschaftlichkeit – das wissen doch alle, und das machen doch alle – vorgetragen wird, jedoch völlig ignoriert wird, welche neue wissenschaftliche Evidenz auch zu diesen Fragen vielleicht vorliegt und sogar der Hersteller selber vorgelegt hat, nämlich eine ganz aktuelle Analyse aus 2018, die er zur Begründung der Validität des Surrogats LDL vorgelegt hat. Einmal abgesehen davon, dass das keine Surrogatvalidierungsstudie ist, sondern eine Assoziationsstudie, ist die Schlussfolgerung der Autoren, die alle Studien – 140.000 Patienten! – zusammengezogen haben: Unter einem LDL-Wert von 100 zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen Cholesterinsenkung und Reduktion von Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen etc. Also, man kann das ignorieren – es macht nichts, das ist okay –, oder man kann es auch einfach mal zur Kenntnis nehmen und die lieb gewordenen Dinge, die man aus der Beschäftigung so hat, vielleicht noch einmal hinterfragen. Also, diesen Nachweis gibt es schlicht und einfach nicht, sondern es gibt im Gegenteil Hinweise dafür – aber wiederum, es ist keine Surrogatvalidierungsstudie, sondern eine Assoziationsstudie –, dass es bei einem LDL-Wert unter 100 eben vielleicht nicht geht.

Übrigens ist sehr interessant, hier Folgendes zu beobachten, womit wir nochmals bei den Regionaleffekten sind: Sie sehen ja hierbei diesen Regionaleffekt, bezogen auf die Gesamtmortalität, dass sowohl in Westeuropa als auch in Asien eine Effekturnkehr besteht – nicht statistisch signifikant, wie ich eben erwähnt habe, aber eine Effekturnkehr –, also ein Nachweis für einen Vorteil bezüglich Mortalität nur in den anderen Ländern. Interessant ist: Das sind genau die beiden Regionen mit der stärksten LDL-Senkung. Es ist also ein weiteres Argument dagegen, dass für diese Stärke der LDL-Senkung in dem Bereich, in dem wir uns hier befinden – wir reden ja nicht von 190 mg/dl, sondern von dem Bereich, in dem dieses

Medikament in dieser Studie eingesetzt wird, mit einem Mittelwert von 90 zu Studienbeginn – , erstens die aktuelle Literatur keinen signifikanten Zusammenhang zeigt, keine Surrogatvalidierungsstudie dazu vorliegt. Zweitens zeigt diese Studie sogar, dass in denjenigen Regionen, wo die Senkung am stärksten war, der Effekt am geringsten war. Man kann das ignorieren; aber so richtig hilft das den Menschen nicht weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Herr Kaiser, wir haben die Metaanalyse genau aus dem Grunde eingereicht. Nur kann man sie auch ein bisschen anders lesen, als Sie sie jetzt gelesen haben. Sie haben gesagt, es gab unter 100 gar keinen Effekt mehr. Wenn Sie sie genau lesen und sich das ganze Supplement ansehen, dann erkennen Sie, dass der Effekt abnimmt, aber immer noch in die richtige Richtung geht. Diese Assoziationsmetaanalyse zeigt: Diejenigen Patienten profitieren am stärksten von der Senkung, die mit dem höchsten LDL-C-Wert in diese Studien eingeschlossen werden. Weiter sehen Sie unter 100 eine Abschwächung des Effektes, was aus meiner Sicht aber überhaupt nicht dagegen spricht, dass es hier einen Zusammenhang gibt. Insofern haben wir sie in der Tat etwas anders gelesen und verstanden als Sie. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Paar. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Paar, jetzt reden wir natürlich von statistischer Signifikanz. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Meine Äußerung eben zu der Region mache ich natürlich konsistent auch für eine solche Assoziationsstudie. Sie können das inkonsistent machen, indem Sie sagen: Es gibt keinen Nachweis für einen Nachteil bei der Mortalität in Europa; aber es gibt einen Nachweis für eine Assoziation unter 100. – Nein, Herr Paar, das ist nicht der Fall. Diese Studie, die alle vorhandene Evidenz zusammengefasst hat, zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer weiteren LDL-Senkung unter 100 gibt. Das ist nicht meine Schlussfolgerung, das ist die Schlussfolgerung der Autoren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reaktion? – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich glaube, es kriegt so einen kleinen Slick.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich finde das spannend, ich finde es jetzt richtig spannend.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ja, ich auch. – Es geht ja nicht darum, ob die Fachgesellschaften etwas nicht wahrnehmen wollen oder lernen wollen. Entschuldigung, deswegen sind wir nicht hier. Vielmehr geht es um die sachliche Auseinandersetzung mit den Daten. Auch diese Studie ist ja nicht undiskutiert, auch in der Fachwelt, auch wenn die Autoren das sagen. Selbstverständlich nehmen wir die Daten wahr. Ich darf auch noch einmal daran erinnern: Da geht es um die Sterblichkeit.

Ich gehe noch einmal einen Punkt zurück: Der wie auch immer lineare oder enge Zusammenhang bezieht sich primär auf die kardiovaskulären Ereignisse. Der primäre Endpunkt von ODYSSEE OUTCOMES sind die kardiovaskulären Ereignisse. Der primäre Outcome zeigt keine Heterogenität. Und selbstverständlich, Herr Lenzen – deswegen meinte

ich das mit dem Slick und den Formulierungen –, gucken wir die Daten sehr sorgfältig an und bestimmt auch nicht anders als Sie.

Meines Erachtens geht es einen Tick zu weit, danach zu fragen, ob wir uns da wegen der Sterblichkeit nicht wahrnehmen. Vielmehr würde ich mir auch vom Verfahren her wünschen, Herr Kaiser – –

(Widerspruch von Herrn Dr. Kaiser)

– Das würde ich mir schon wünschen mit der Biometrie. Sie sind biometrisch sehr formal und auch sehr, sehr akkurat. Dann müsste man natürlich auch argumentieren – das diskutieren wir ja auch –, wie wir dann, wenn der primäre Endpunkt keine Heterogenität hat – das ist immer die höchste Aussage –, mit anderen Heterogenitäten umgehen. Wenn die Latte an Tests, die gefordert werden, sehr hoch ist, dann ist es auch eine statistische Wahrscheinlichkeit, dass man etwas findet. Dann müssen wir natürlich mit den Diskussionen umgehen und das genau analysieren.

Die Frage ist zum jetzigen Zeitpunkt, ob diese Beobachtung zum primären Endpunkt, der nun mal das stärkste Argument ist – nominal ja auch sogar die Sterblichkeit, aber darauf will ich jetzt nicht eingehen –, davon ablässt, zu sagen, dass Alirocumab als PCSK9-Hemmer das kardiovaskuläre Risikos bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten senkt. Darauf würde ich gerne zurückkommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Laufs.

**Herr Prof. Dr. Laufs (DGK):** Erstens ist es erfreulich, festhalten zu können, dass der sekundäre Endpunkt Sterblichkeit in ODYSEE OUTCOMES numerisch gesenkt war. – Zweitens ist es erfreulich, dass wir jetzt mündlich über die ODYSEE-OUTCOMES-Studie diskutieren, da das IQWiG eine schriftliche Stellungnahme dazu abgelehnt hat. Das ist beides sehr erfreulich.

Drittens ist es so, dass Todesfälle in FOURIER und ODYSEE OUTCOMES so selten waren, dass eine Subanalyse einer Subanalyse statistisch keinen Sinn macht. Das möchte ich gern wiederholen.

Viertens können wir, wenn wir über ODYSEE OUTCOMES im Detail diskutieren, das Studiendesign betrachten, was eine Titrationsstudie war. Das heißt, erstens wurden zwei unterschiedliche Dosierungen verwendet, und zweitens kam es bei einer signifikanten Zahl von Patienten zu einer Änderung der Dosierung oder einer Beendigung der Therapie. Man muss also das erreichte LDL mit den gesamtkardiovaskulären Outcomes in Beziehung setzen. Dabei zeigt sich sowohl für ODYSEE OUTCOMES als auch in der Metaanalyse selbstverständlich eine lineare Beziehung zwischen dem erreichten LDL und den kardiovaskulären Ereignissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laufs. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur zwei Ergänzungen, damit die Äußerungen nicht falsch stehen bleiben. Selbstverständlich gehört es bei der Dossierbewertung dazu, die ganze Dossierbewertung zu lesen. Die ausführliche Auseinandersetzung mit der Studie finden Sie in Anhang B.

Hinsichtlich der Metaanalyse ist es so, Herr Müller-Wieland, dass sich die Schlussfolgerung darin nicht nur auf die Gesamtmortalität bezieht, sondern auch auf die kardiovaskulären

Ereignisse. Ich habe jetzt die Gesamt mortalität erwähnt, weil wir hier die Diskussion um den regionalen Effekt hatten. Aber auch die Metaanalyse – ich sage es nochmals – beschränkt sich nicht auf die Mortalität, sondern beschränkt sich auf die kardiovaskulären Ereignisse. Meines Erachtens ist es wichtig, erst einmal diese Ergebnisse zur Kenntnis zu nehmen und das nicht so wegzubügeln. Es wurde ja heute mehrfach davon gesprochen – das waren nicht Sie, aber andere haben das gesagt –, man glaube, wir seien uns hier alle einig. – Nein, wir sind uns hier nicht alle einig, und es spricht vielleicht einiges dafür, aber einiges auch dagegen, dass es diesen linearen Zusammenhang in diesen tieferen Bereichen nach wie vor gibt. Darum geht es, das mehr zu diskutieren und nicht so zu tun, als wäre das alles klar, einmal abgesehen davon, dass es natürlich auch andere Institutionen gibt – aber da hilft vielleicht dann auch noch mal eine Komplettrecherche, nicht nur der Gedanke an die zwei Institutionen, die man kennt –, die es sehr wohl so sehen, dass es ein Problem mit der LDL-Senkung als Surrogat gibt. Die Zulassungsbehörden sehen das anders; das ist mir schon klar. Aber wir sprechen ja nicht von Zulassung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte nur kurz direkt dazu Stellung nehmen. Es geht nicht darum, dass überall in der Menschheit gilt, je tiefer der LDL-Wert ist – – Wie Sie wissen, hatte ich das versucht darzulegen, und das war ja auch in anderen Gesprächen der Fall. Wir sehen nun einmal über eine bestimmte Zeiteinheit – egal, ob mit Metaanalyse oder nicht –, dass selbstverständlich die Sensitivität, einen Unterschied zu entdecken, durchaus davon abhängt, wie hoch das kardiovaskuläre Grundrisiko ist. Da sind wir uns doch jetzt einig? – Dies nur als Ergänzung. Somit kann es sein, dass ich etwas nicht sehe, auch wenn es durchaus besteht. Das hat auch nichts mit Glauben zu tun. Deswegen wäre es natürlich schön, wenn wir große Studien hätten – da kommen wir auf die Zeit –, die auch mal primär für die Sterblichkeit gepowert sind; aber sie haben wir im Moment nicht, bis auf die 4-S-Studie. Tut mir leid, aber das ist natürlich mittlerweile historisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Darf ich noch einen letzten Punkt machen, weil es eben so klang, es seien so wenig Ereignisse aufgetreten, weswegen das alles statistisch nicht statthaft sei. Das ist bei einem positiven Interaktionstest genau falsch. Der Interaktionstest per se hat so wenig Power, dass man nicht damit argumentieren kann, dass so wenige Ereignisse aufgetreten sind. Wenn Sie mit dieser geringen Power einen Unterschied sehen, dann ist das ein relevanter Punkt, auf den man eingehen muss. Das ist einfach ein in statistischer Hinsicht falsches Argument gewesen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Dann ist das hypothesengenerierend. Da sind wir uns einig, nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

(Herr Dr. Kaiser: Das passt nicht zusammen!)

Jetzt sind wir aber schon wieder ein bisschen friedlicher, ein bisschen näher beieinander. Das ist doch schon mal gut. – Ich gucke noch einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Ich wollte nur noch Folgendes sagen, Herr Laufs: Herr Kaiser hat zu Recht auf Anhang B hingewiesen. Darin findet sich die Auswertung der Studie. Sie ist also schon diskutiert, hilfsweise, für den

Fall, dass der G-BA sich möglicherweise damit auseinandersetzt. – Okay. – Keine weiteren Fragen. – Dann Frau Ehmke.

**Frau Dr. Ehmke (Sanofi):** Ich habe noch eine Ergänzung zu dieser Subgruppendiskussion; jetzt kamen wir auf die Gesamtmortalität. Bei der Population, die das IQWiG für seine Bewertung heranziehen würde, nämlich die maximal Statin-Therapierten, ist ja dieser Interaktionswert überhaupt nicht signifikant geworden. Eigentlich verläuft diese Diskussion also ein bisschen im Sande. Es wäre eine Diskussion an der Gesamtpopulation und nicht an der zu bewertenden Population. Das wollte ich einfach nur ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke. – So, Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich habe doch noch einmal die Metaanalyse aufgemacht, Herr Kaiser, weil ich nachgeschaut habe: Zum Beispiel beim Myokardinfarkt haben auch diejenigen Patienten profitiert, die unter 100 waren. Dies sei nur gesagt, damit das nicht falsch im Raum bleibt. Die Arbeit bezieht sich in der Tat auf kardiovaskuläre Ereignisse und auf Mortalität, und ich habe den Anhang jetzt noch mal zitiert. Der Myokardinfarkt wird auch bei denjenigen Patienten gesenkt, die unter 100 waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt sind wir langsam doch bei der Jungfrau. Herr Kaiser, haben Sie jetzt wieder irgendetwas, was sich nicht verändert hat? – Nein; okay.

Frau Garbe, Sie haben die dankbare Aufgabe, dies jetzt zusammenzufassen: aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Bänke und des IQWiG. – Bitte schön.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi):** Vielen Dank; ich mache es ganz kurz. – Vielen Dank für den intensiven Austausch. Ich werde nicht die gesamte Diskussion wiederholen und feststellen, dass wir nicht immer einer Meinung waren. Trotzdem denke ich, dass unsere Position durchaus klar geworden ist: Wir leiten aus der OUTCOMES-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten in der Sekundärprävention ab und sind überzeugt davon, dass Alirocumab eine bereichernde Therapiealternative darstellt – das haben wir heute auch mehrfach gehört –, insbesondere zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten, deren LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden konnten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt in der letzten Stunde und 20 Minuten hier an dieser Diskussion teilgenommen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Bewertung einbeziehen und bedanken uns dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, dass Sie Stellung genommen haben. Damit ist diese Anhörung geschlossen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:22 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-114 Alirocumab**

Stand: Juli 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Alirocumab

zur Behandlung von primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischte Dyslipidämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

LDL-Apherese:  
Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren:

Ezetimib:  
Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach 35 a SGBV  
Lomitapid vom 27. November 2015  
Evolocumab vom 9. März 2016  
Alirocumab vom 4. Mai 2016

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III  
35. Lipidsenker  
35a. Evolocumab vom 13. August 2016/ 29. Juni 2017:  
35b. Alirocumab vom 25. Oktober 2016

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab C10AX14 Praluent	<p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei <b>Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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</li> <li>– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li> </ul> <p>Die Wirkung von Praluent® auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:</b>	
Pravastatin C10AA03 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1) (FI Pravastatin AbZ® 2016-01)</p>
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin AbZ ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin AbZ ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt - entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> Atorvastatin ist angezeigt zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma® 2017-08)</p>
Fluvastatin C10AA04 generisch	<p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm® 2015-12)</p>
Rosuvastatin C10AA07 Crestor®	<p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u> Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Crestor® 2016-02)</p>
Simvastatin C10AA01 generisch	<p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig® wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simvastatin Heumann® 2018-02)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	Zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie — einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie — und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.
<b>Fibrate, wie z.B.:</b>	
Fenofibrat C10AB05 generisch	Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten,</li> <li>- gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird,</li> <li>- bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskularem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können.</li> </ul> (FI Fenofibrat Heumann® 2016-09)
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> <p><u>Primäre Prävention</u>                  Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).                  (FI Gevilon® 2018-06)</p>
<b>Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)</b>	
Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm® mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>- Colestyramin-ratiopharm® als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.</p> <p>- Chologene Diarrhoen</p> <p>- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangsverschluss</p> <p>Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. Bisher gibt es keine kontrollierten Langzeitversuche, welche die Wirkung von Colestyramin bei der primären oder sekundären Prävention von Komplikationen der Arteriosklerose belegen. (FI Colestyramin ratiopharm® 2014-11).</p>
<p>Colesevelam C10AC04 Cholestagel®</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</p> <p>Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.</p> <p>Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Cholestagel® 2017-12).</p>
<p><b>PCSK9-Inhibitoren</b></p>	
<p>Evolocumab C10AX13 Repatha®</p>	<p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.</li> </ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u>  Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder</li> <li>• allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist</li> </ul> <p>Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Repatha®, 2018-05)</p>
<p><b>Andere Lipidsenker</b></p>	
<p>Ezetimib  C10AX09  Ezetrol®</p>	<p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u>  EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht.  Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.</p> <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u>  EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u>  EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</u>  EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie.  (FI Ezetrol® 2018-02)</p>
<p>Ezetimib/  Simvastatin  C10BA02  Inegy®</p>	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u>  INEGY ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>· Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. (FI Inegy® 2018-01)</p>
<p>Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05</p>	<p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>· Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2017-10)</p>
<p>Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat® (nicht am Markt verfügbar)</p>	<p>[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation));</li> <li>– homozygote familiäre Hypercholesterinämie,</li> <li>– Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [...], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. [...]</li> </ul> <p>(FI Lidorat® 2015-01)</p>
<p>Lomitapid</p>	<p>Lojuxta ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C10AX12 Lojuxta® (nicht in Verkehr)	(LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. (FI Lojuxta® 2013-12)
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan® (nicht am Markt verfügbar)	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer- Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen. (FI Niaspan® 2008-06)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-114 (Alirocumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. Juli 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	12
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	31
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	51
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	54
Referenzen .....	56
Anhang .....	60

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEL	Best Evidence Level
DAHTA	DAHTA Datenbank
FH	Familiäre Hypercholesterolämie/Familial hypercholesterolaemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HDL	High-density lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TC	Total cholesterol
TG	Triglyceride
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischte Dyslipidämie

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hypercholesterinämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.06.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1847 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 39 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2018 [11].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 15. Februar 2018, in Kraft getreten am 12. Mai 2018.

#### **§ 3 Indikationen**

(1) LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder

- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

(2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten

mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).

(3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B. DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.

#### **§ 9 Auswahl des Verfahrens**

(1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes.

(2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.

(3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.

---

## **G-BA, 2017 [5].**

Anlage III

(letzte Änderung in Kraft getreten am): 04. November 2017

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 Ordnungsweise 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

Siehe auch:

## **G-BA, 2017 [7].**

### **35. Lipidsenker**

- ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

#### Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie. [2]

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Referenzen:

[2] Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V (sog. Negativliste)

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

### **35a. Evolocumab**

Dieser Wirkstoff ist nicht ordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder

- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und –Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinder-Kardiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

#### Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

#### Referenzen:

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

### **35b. Alirocumab**

Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapieresistenten Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und

Angiologie oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.

#### Rechtliche Grundlagen und Hinweise:

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Referenzen:

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

---

#### **G-BA, 2016 [8].**

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, vom 4. Mai 2016.

Siehe auch:

**IQWiG, 2016 [12] sowie IQWiG, 2016 [13].**

#### **Anwendungsgebiet**

Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

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

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a), b), c): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [9].**

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 Evolocumab, vom 9. März 2016

Siehe auch:

**IQWiG, 2015 [14].**

### **Anwendungsgebiet**

- a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie,
- b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie.

### **Vergleichstherapie**

a1) Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

a3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a1), a2), a3), b1), b2), b3): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2015 [10].**

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 – Lomitapid vom 27. November 2015.

Siehe auch:

**IQWiG, 2015 [16] sowie IQWiG, 2015 [17].**

### **Anwendungsgebiet**

Begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

### **Vergleichstherapie**

a1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten und

a2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender

medikamentöser lipidsenkender Therapie.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a1) Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

---

### **G-BA, 2009 [6].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib, vom 17. Dezember 2009.

#### **Anwendungsgebiet**

Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zur Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zur Diät bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,
- homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

#### **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist

oder

- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

---

## **IQWiG, 2011 [15].**

Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht).

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **Population**

Patienten mit Hypercholesterinämie

### **Recherche**

- Systematische Literaturrecherche nach RCT in: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Suche nach systematischen Übersichten zur Identifikation weiterer relevanter Studien in: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).
- Literaturrecherche umfasste Zeitraum bis zum 28.04.2011
- Recherche in Studienregistern und nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen + Anfragen bei Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate (Ezetrol®, Inegy®), MSD SHARP & DOHME GmbH

### **Ergebnis /Fazit**

- 2 Studien als relevant für die Fragestellung identifiziert
- Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS):
  - ENHANCE: 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten
  - ARBITER-6-HALTS: 14-Monats-Studie mit insgesamt 363 Patienten ein
- Keine Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie.
- Keinen Beleg für Nutzen oder Schaden einer Mono- oder Kombinationstherapie von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo
- Keinen Beleg für Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen oder für größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen.

## **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Toth PP et al., 2017 [38].**

Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia

#### **Fragestellung**

Systematic review and network meta-analysis to compare LDL-C reduction with evolocumab to other lipid-lowering therapies (including alirocumab) in patients receiving statin background therapy.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with hypercholesterolemia whose condition is not adequately controlled according to European lipid goals with moderate- to high-intensity statin background therapy and who remain at risk of cardiovascular events

##### Intervention:

- Evolocumab and other pharmacologic agents for the management of hypercholesterolemia

##### Komparator:

- Placebo (ie, background statin therapy alone) and all other therapies that share a common comparator

##### Endpunkt:

- Percentage change from baseline in LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-HDL-C, apolipoprotein B (ApoB), and lipoprotein (a) [Lp(a)] and cardiovascular events, adverse event (AE), treatment-related AE, and serious AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, the Cochrane Databases of Systematic Reviews and Controlled Trials CENTRAL, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, and the Health Technology Assessment Database from inception to August 2016.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool
- Network meta-analysis was conducted using Bayesian models

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 69 trials of lipid-lowering therapies enrolled patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin, of which 15 could be relevant for inclusion in LDL-C reduction networks with evolocumab, alirocumab, ezetimibe, and placebo as treatment arms were found.
- 5 studies of Evolovumab (all vs Placebo, one additionally vs. Ezetimibe)

- 9 studies of Alirocumab (nicht relevant für diese Synopse)
- 1 study comparing Ezetimibe vs. Placebo
- Netzwerk der Metaanalyse siehe Abbildung 1 im Anhang

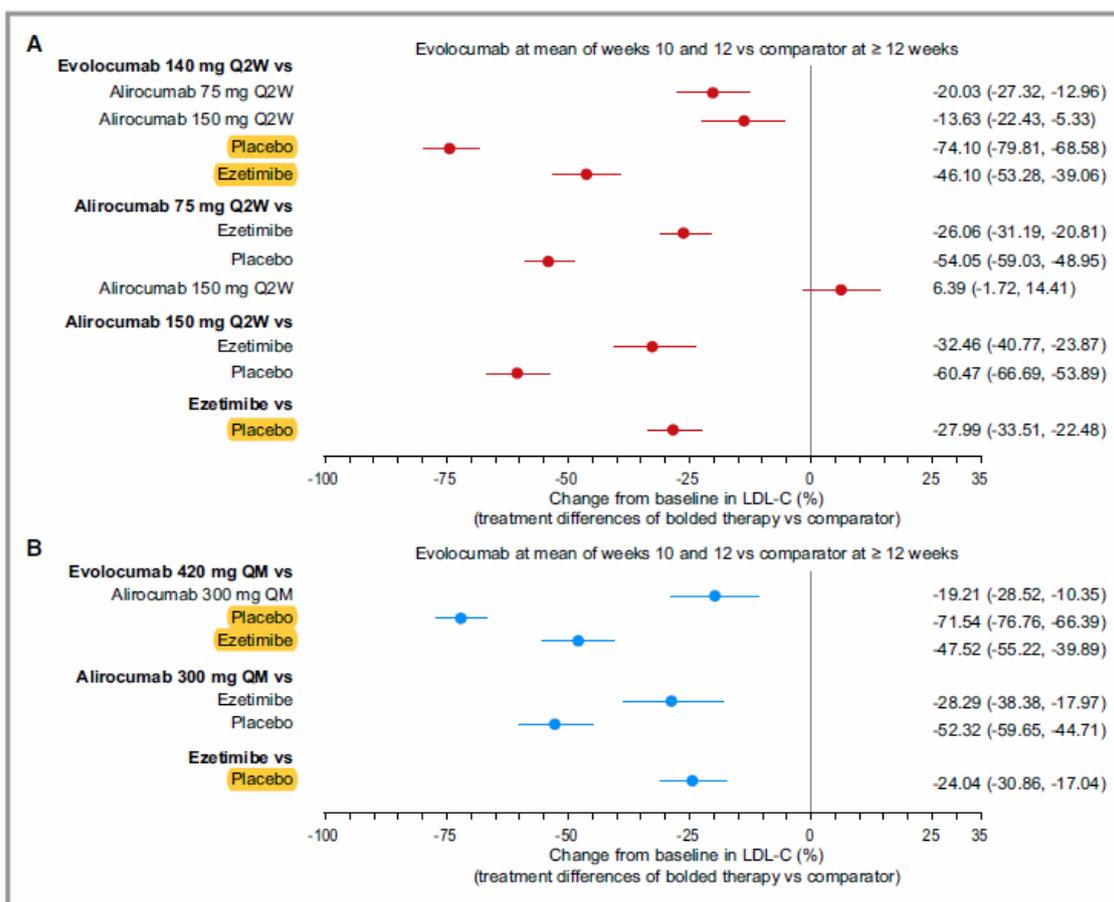
Charakteristika der Population:

- Patients requiring further LDL-C reduction while on maximally tolerated medium- or high-intensity statin

Qualität der Studien:

- All evolocumab studies had low risk of bias across all criteria.

Studienergebnisse:



**Figure 3.** Treatment difference in percentage LDL-C change (95% credible interval) in response to evolocumab 140 mg Q2W network (A) or evolocumab 420 mg QM network (B): evolocumab at the mean of weeks 10 and 12 vs comparator at  $\geq 12$  weeks. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, every 2 weeks; QM, every month.

**Table 2.** Risk Ratio (95% CI) for Occurrence of Any AE, Treatment-Related AE, and Serious AE

Comparison	Any AE	Treatment-Related AE	Serious AE
Evolocumab 140 mg Q2W vs placebo	1.10 (0.93-1.29)	1.10 (0.42-2.85)	0.96 (0.44-2.09)
Evolocumab 420 mg QM vs placebo	1.03 (0.91-1.18)	1.47 (1.03-2.09)	0.91 (0.38-2.16)
Alirocumab 75 mg Q2W vs placebo	1.06 (0.92-1.22)	1.25 (0.87-1.81)	1.00 (0.74-1.34)
Alirocumab 150 mg Q2W vs placebo	1.25 (0.76-2.08)	NR	1.05 (0.40-2.75)
Alirocumab 300 mg QM vs placebo	1.26 (0.89-1.79)	1.17 (1.01-1.35)	1.03 (0.07-15.78)
Ezetimibe vs placebo	1.04 (0.89-1.21)	1.17 (0.68-2.00)	0.77 (0.44-1.36)

AE indicates adverse event; CI, confidence interval; NR, not reported; Q2W, every 2 weeks; QM, monthly.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on network meta-analyses, the PCSK9 inhibitors evolocumab and alirocumab were associated with reductions in LDL-C of 54% to 74% versus placebo and 26% to 46% versus ezetimibe in patients not adequately controlled by statins alone. Recognizing the limitations of indirect comparison, our synthesis of the available data shows a greater reduction with evolocumab in LDL-C versus alirocumab 75 mg Q2W with evidence also suggesting more intense LDL-C reduction versus alirocumab 150 mg Q2W. There was some evidence to suggest that evolocumab may also significantly increase HDLC and decrease non-HDL-C, ApoB, and Lp(a) levels in comparison to alirocumab and other treatments. Further research is needed into the effects of evolocumab and alirocumab on the risk of cardiovascular events.

### Kommentare zum Review

Ein Großteil der eingeschlossenen Studien war von kurzer Dauer (häufig 12 oder 24 Wochen)  
Die relevanten Effektschätzer sind gelb markiert, da Alirocumab nicht als Vergleichstherapie in Frage kommt.

---

### Karatasakis A et al., 2017 [22].

Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials

Siehe auch:

### Qian LJ et al., 2017 [34].

#### Fragestellung

We sought to examine the efficacy and safety of 2 PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: alirocumab and evolocumab.

#### Methodik

##### Population:

- Adults with hypercholesterolemia

##### Intervention:

- PCSK9 antibodies: evolocumab, alirocumab

##### Komparator:

- No PCSK9 antibodies

### Endpunkte:

All-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction (MI), unstable angina requiring hospitalization, congestive heart failure exacerbation requiring hospitalization, stroke, coronary revascularization, neurocognitive adverse events, new onset or worsening of preexisting diabetes mellitus, increase in serum creatine kinase level, increase in serum alanine or aspartate aminotransferase levels, myalgia, and treatment-emergent serious adverse events, lipid end points.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Embase, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov up to March 18, 2017.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Evolocumab used in 17 studies (39 treatment arms)
- Placebo most common control used (12 control arms), with ezetimibe used in 6 arms, and standard therapy in 1 arm
- Statin use:
  - Both treatment arms in 11 studies
  - Non-intensive in 2 studies
  - None in 3 studies

### Charakteristika der Population:

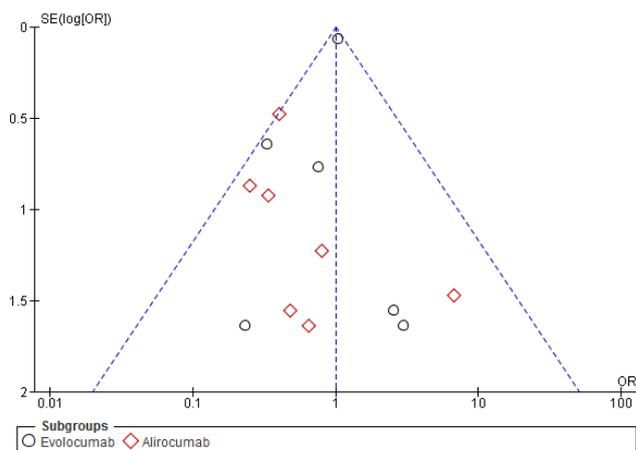
- Of the 17 relevant trials:
  - 3 studies only with patients intolerant to statins,
  - 2 studies with only heterozygous familial hypercholesterolemia,
  - 1 study with only homozygous familial hypercholesterolemia,
  - 1 study with coronary artery disease + hypercholesterolemia

### Qualität der Studien:

- "Other Bias" in all studies detected (without explanation)
- 2 trials with incomplete outcome data.
- Not all items presented.

### Studienergebnisse:

- All-cause Mortality: OR = 1,03 (95% CI; 0,90, 1,18)
- Funnel plot: all-cause mortality:



- Cardiovascular Mortality: OR = 1,04 (95% CI; 0,87, 1,24)
- Myocardial infarction: OR = 0,73 (95% CI; 0,64, 0,82)
- Stroke: OR = 0,79 (95% CI; 0,66, 0,95)
- Coronary revascularization: OR = 0,76 (95% CI; 0,70, 0,84)
- Unstable angina: OR = 0,98 (95% CI; 0,82, 1,17)
- Congestive heart failure exacerbation: OR = 0,99 (95% CI; 0,86, 1,13)
- Neurocognitive adverse events: OR = 1,26 (95% CI; 0,64, 2,48); I<sup>2</sup>=53%; P=0,10

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment with a PCSK9 inhibitor is well tolerated and improves cardiovascular outcomes. Although no overall benefit was noted in all-cause or cardiovascular mortality, such benefit may be achievable in patients with higher baseline lowdensity lipoprotein cholesterol.

### Kommentare zum Review

Risk of Bias Assessment unvollständig: nicht alle Items angegeben. Bei allen Studien wurde „Other Bias“ beobachtet. Allerdings findet sich keine Ausführung zur Art dieses Bias.

Die Autoren berichten Interessenskonflikte von moderat bis beträchtlich.

Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

---

### Squizzato A et al., 2017 [37].

PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis

### Fragestellung

To perform a systematic review and meta-analysis of phase II and III RCTs comparing PCSK9 inhibitors with control arms.

### Methodik

#### Population:

- Patients with dyslipidemia at different cardiovascular risk

#### Intervention:

- PCSK9 Inhibitoren

#### Komparator:

- Any comparator

#### Endpunkte:

Lipid profile percentage variation, cardiovascular events, deaths, and adverse events (e.g., neurocognitive events)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to January 2016: MEDLINE and the EMBASE electronic databases.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane criteria
- Statistical heterogeneity was evaluated using the I<sup>2</sup> statistic
- publication bias with Egger's test

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs (Evolocumab, Bococizumab, Alirocumab)
- 13 relevant RCTs (studies included patients treated with evolocumab)
- Follow-up Period: 12 to 52 weeks

#### Charakteristika der Population:

- One study was in patients affected by HoFH, 3 studies in patients affected by HeFH or with equivalent cardiovascular risk, 2 studies in patients with statin intolerance, 2 studies in patients statin-naïve and 3 studies in patients unable to achieve LDL-C target level despite statin therapy. Of note, 4465 patients were enrolled, after participating in a phase II/III study on evolocumab, in two studies (OSLER 1 and 2), to perform a longer follow-up on safety and efficacy (indication: hypercholesterolaemia)

#### Qualität der Studien:

- Since all the studies were funded by the company developing the PCSK9 inhibitor, they were all deemed high risk of bias in the "other bias" category.

#### Studienergebnisse:

##### Evolocumab

- LDL-C: significant reduction (mean = -53.4%; 95% CI -58.6, -48.3; I<sup>2</sup> = 91%)
- Cardiovascular events: significant reduction (OR = 0.58; 95% CI 0.39, 0.87; I<sup>2</sup> = 0%)
- Death of any cause: (OR = 0.41; 95% CI 0.16, 1.05; I<sup>2</sup> = 0%)
- Safety: overall adverse events, OR 1.11 (95% CI 0.94, 1.32; I<sup>2</sup> = 50%); serious adverse events, 1.05 (95% CI 0.87, 1.27; I<sup>2</sup> = 0%); transaminase elevation, OR 0.75 (95% CI 0.51, 1.11; I<sup>2</sup> = 11%); CK elevation, 0.69 (95% CI 0.45, 1.04; I<sup>2</sup> = 0%); neurocognitive adverse events, OR 1.08 (95% CI 0.08, 15.58; I<sup>2</sup> = 77%)

#### Subanalysis statin intolerance

- Two studies, totaling 215 patients treated with evolocumab 420 mg 4 W, in one study in monotherapy, in the other on top of ezetimibe, were included in the analysis. Follow-up period was of 12 weeks.
- Overall, evolocumab is associated with a statistically significant reduction of LDL-C (mean = -41.7%; 95% CI -51.9, -31.5; I2 = 66%), compared to control groups. There was one cardiovascular event although not in the treatment group analyzed here. There are no deaths observed in the follow-up period.
- Safety of evolocumab during active treatment, compared to control groups, was analyzed for the overall adverse events, OR 0.92 (95% CI 0.50, 1.71; I2 = 0%); serious adverse events, transaminase elevation, and CK elevation were reported in only one of the two studies, and as such no analysis was carried out

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, PCSK9 inhibitors are superior to currently available lipid lowering drugs in terms of laboratory outcome, i.e., lipid profile markers and, according to data available, on clinical efficacy outcomes. Inferences about the relative efficacy and safety of individual anti-PCSK9 moAbs cannot be made due to the lack of head-to-head comparisons

#### *Kommentare zum Review*

In die Evidenzsynopse wurden ausschließlich Ergebnisse von Studien mit Evocolumab aufgenommen. Eine Studie schloss Patienten mit HoFH ein.

---

#### **Navarese EP et al., 2015 [32].**

Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin Type 9 Antibodies in Adults with Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis

Siehe auch:

**McDonagh M et al., 2016 [28]; Lipinski MJ et al., 2016 [25]; Li C et al., 2015 [24]; Li B et al., 2017 [23]; Zhang XL et al., 2015 [39].**

#### **Fragestellung**

To assess the efficacy and safety of PCSK9 antibodies in adults with hypercholesterolemia.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults with hypercholesterolemia

##### Intervention:

- PCSK9 antibodies: evolocumab, alirocumab, bococizumab

##### Komparator:

- no PCSK9 antibodies

#### Endpunkte:

- all-cause mortality and cardiovascular mortality; myocardial infarction, unstable angina
- increased serum creatine kinase level
- LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, lipoprotein(a)
- Serious AE

#### Recherche/Suchzeitraum:

- until April 2015 in MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, and Embase; TCTMD, EuroPCR, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results, the PCSK9 Education and Research Forum, and the American College of Cardiology Web site and major congress proceedings.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall 24 trials; only 11 with relevant intervention
- 10 trials with 12 wk follow-up, 1 trial with 52 follow-up
- Control group received
  - In 6 trials placebo
  - In 3 trials placebo + ezetimibe 10mg
  - In 2 trials ezetimibe 10 mg
- Intervention group received:
  - In 7 trials Evolocumab 140 mg Q2W and evolocumab 420 mg Q4W
  - In 4 trials Evolocumab 420 mg Q2W

#### Charakteristika der Population:

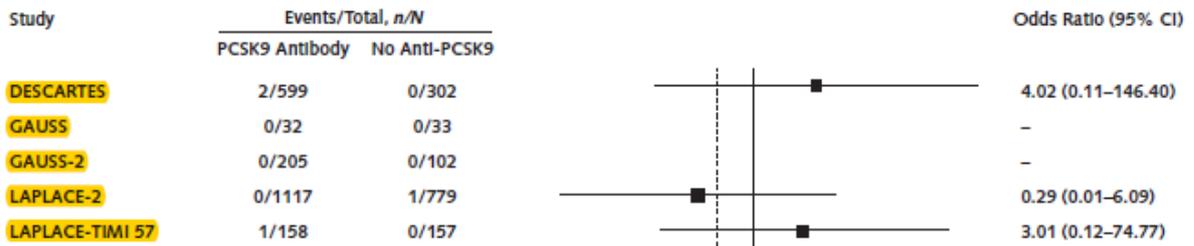
- Of the 11 relevant trials:
  - 6 trials with non-specified hypercholesterolemia (2/6 with statin-intolerant patients)
  - 1 trial with non-familial hypercholesterolemia,
  - 1 trial with non-specified familial hypercholesterolemia,
  - 2 trials with heterozygous familial hypercholesterolemia,
  - 1 trial with homozygous familial hypercholesterolemia

#### Qualität der Studien:

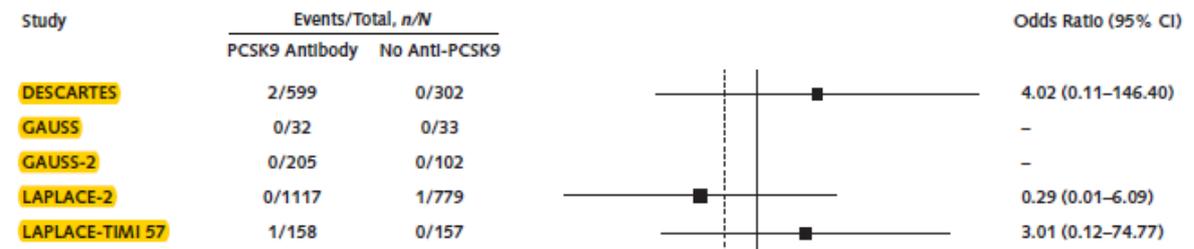
- Low – unclear risk of bias
- No publication bias was suggested by funnel plots or Egger regression test

#### Studienergebnisse:

- No separate pooling of studies by intervention
- All-cause Mortality:

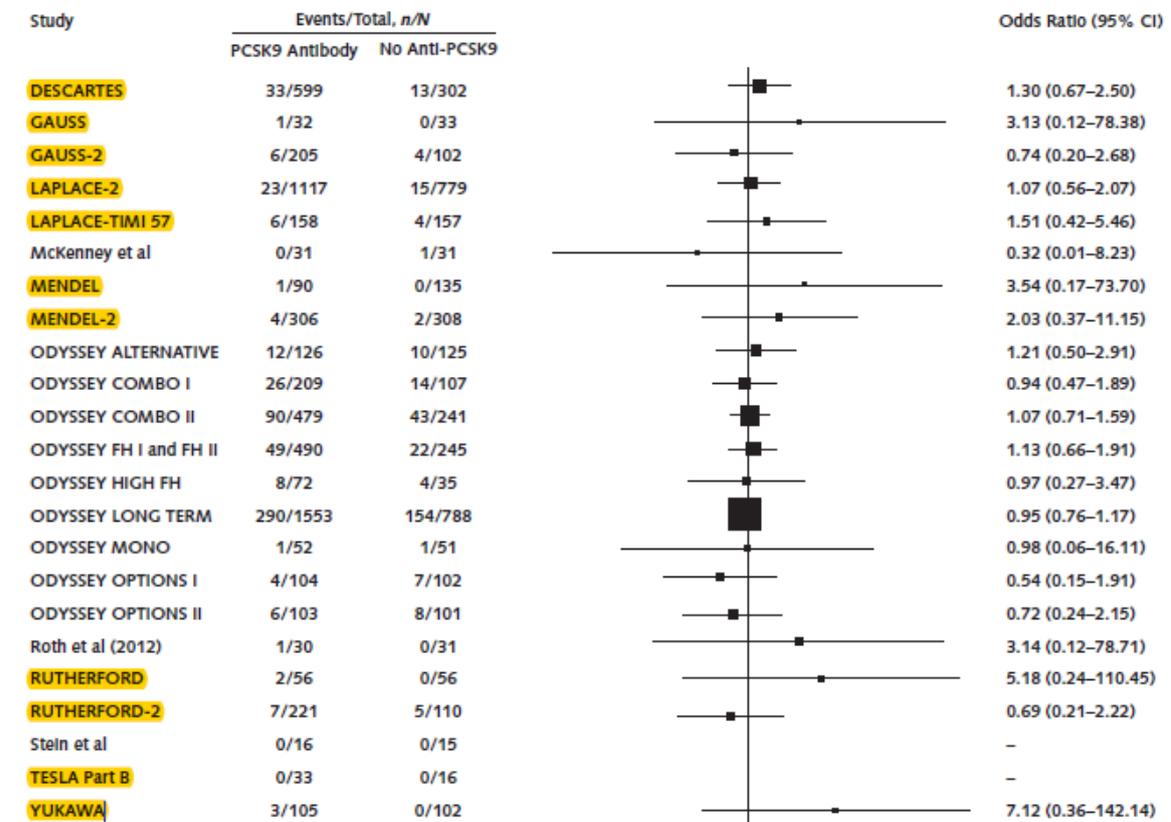


- Cardiovascular Mortality:



- Myocardial Infarction and unstable angina
  - 1 RCT (n=901): OR = 2.51 (95% CI; 0.06, 102.80)
- Safety: *Only highlighted studies with relevant intervention*

Figure 5. Serious adverse events.



## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

PCSK9 antibodies seem to be safe and effective for adults with dyslipidemia.

### *Kommentare zum Review*

- Bedeutsame Heterogenität in den Lipidanalysen wurde nicht thematisiert
- In den Reviews wurden einige Studien mit einem sehr kurzen Follow-up von 12 Wochen eingeschlossen, war geringe Ereignisraten in den Studien und verzerrte Effektschätzer zur Folge haben könnte
- Ergebnisse nicht stratifiziert nach PCSK9-Inhibitoren und Hypercholesterinämie-Typ dargestellt
- Als Sicherheits-EP nur SAE für ausgewertet
- Gleiches Fazit in anderen Reviews zu der Fragestellung:
  - McDonagh M et al., 2016;
  - Lipinski MJ et al., 2016;
  - Li C et al., 2015;
  - Li B et al., 2017;
  - Zhang XL et al. 2015.
- In Zhang et al. waren vergleichbare Studien enthalten, allerdings wurden dort von den Autoren gepoolte Schätzer für Evolocumab berichtet (any treatment emergent adverse events (TEAEs) vs. Placebo: relative risk (RR): 1.07, 95 % CI:0.95 to 1.21) or ezetimibe (RR: 0.92, 95 % CI: 0.84 to 1.01)

---

## **AlHajri L et al., 2017 [1].**

The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy of evolocumab among various populations with hypercholesterolemia.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients diagnosed with hyperlipidemia

#### Intervention:

- Evolocumab

#### Komparator:

- Other antidyslipidemic agents

#### Endpunkt:

- Nicht präspezifiziert, siehe Ergebnisteil.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- ProQuest Health & Medical Complete, Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed searched to retrieve relevant studies between the year 2012 and 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

#### Charakteristika der Population:

- Patients with established diagnosis of dyslipidemia.
- Some of these studies used various doses and frequencies of evolocumab, while others investigated one dose only.
- Some studies compared evolocumab with other lipid-lowering agents, while others used placebo as a comparator.

#### Qualität der Studien:

- All studies had a score above 3 (= high quality)

#### Studienergebnisse:

- Descriptive analysis:
  - All studies demonstrated a statistically significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in the groups that received evolocumab compared with the comparator groups ( $p < 0.05$ ).
  - The decline in LDL-C levels from baseline in the majority of studies ranged from 40% to 80%, whether used alone or in combination with other agents.
  - Also, high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and apolipoprotein B were improved with the use of evolocumab.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the findings of this systematic review decipher the efficacy of evolocumab in dyslipidemia. In fact, the findings brought to light the manifold benefits of the medication for various lipid parameters and subfractions which are receiving more attention lately due to their close association with cardiovascular risks. Furthermore, evolocumab provides an alternative for patients who have refractory disease or develop intolerable side effects, therefore overcoming the stumbling block and helping to achieve optimal lipid management. Finally, the investigated populations represent a broad spectrum of patients (with and without known genetic disorders), hence future studies focusing on substantial populations will provide ample opportunity to learn more about the most responsive population.

#### *Kommentare zum Review*

---

#### **Nußbaumer B et al, 2016 [33].**

Ezetimibe-Statin Combination Therapy

## **Fragestellung**

To study the efficacy and safety of ezetimibe-statin combination therapy in comparison to statin monotherapy in terms of the prevention of cardiovascular events in hyperlipidemic patients with atherosclerosis and/or diabetes mellitus.

## **Methodik**

### Population:

- patients of any age with hyperlipidemia and overt atherosclerosis and/or diabetes mellitus

### Intervention:

- ezetimibe-statin combination therapy

### Komparator:

- statin monotherapy

### Endpunkt:

- cardiovascular morbidity, cardiovascular mortality, all-cause mortality, quality of life, adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- 1995 to July 2015 in PubMed, the Excerpta Medica Database (EMBASE), the Cochrane Library, and the ClinicalTrials.gov registry

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs

### Qualität der Studien:

- One study was classed as having a low risk of bias, five an unclear risk of bias and three a high risk of bias

### Studienergebnisse:

- Cardiovascular morbidity (different composite or single endpoints): It was not possible to perform a meta-analysis because either the endpoint were too different or no results were available in the studies
- Ezetimibe-statin combination therapy was associated with a lower risk of cardiovascular events than statin monotherapy: 33% of the patients treated with ezetimibe and a statin, and 35% of those treated with a statin alone, had a cardiovascular event within seven years (number needed to treat [NNT]: 50 over 7 years).
- Combination therapy was also significantly more effective in preventing a composite endpoint consisting of death due to cardiovascular disease, nonfatal myocardial infarction, unstable angina pectoris, coronary revascularization, and nonfatal stroke (hazard ratio [HR] 0.94, 95% confidence interval [0,89; 0,99]; p = 0.016).

- Diabetic patients benefited from combination therapy rather than monotherapy with respect to cardiovascular morbidity (HR 0.87 [0.78; 0.94]). On the other hand, the addition of ezetimibe to statin therapy did not lessen either cardiovascular or overall mortality.
- Serious undesired events occurred in 38% of the patients taking ezetimibe and a statin and in 39% of the patients taking a statin alone (n.s.).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In high-risk patients with an acute coronary syndrome, combination therapy with ezetimibe and a statin lowered the risk of cardiovascular events in comparison to statin monotherapy. The risk of dying or suffering an adverse drug effect was similar in the two treatment groups.

### *Kommentare zum Review*

Die Ergebnisse des SRs werden dominiert durch eine sehr große Studie (IMPROVE-IT), in der Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen waren.

## **Luo L et al, 2015 [26].**

Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis

### **Fragestellung**

This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe–statin combination therapy with statin monotherapy.

### **Methodik**

#### Population:

- >18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines

#### Intervention:

- Coadministration of ezetimibe and statins (treatment duration>4 weeks)

#### Komparator:

- statin monotherapy (treatment duration>4 weeks)

#### Endpunkt:

- serious AE, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT)  $\geq 3x$  upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST)  $\geq 3x$  ULN, gastrointestinal AE, and patients with creatine kinase (CK)  $>10x$  ULN

#### Recherche/Suchzeitraum:

- January 2002 to April 2014

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

- Publication bias: not assessed
- Heterogenitätsanalyse:  $\chi^2$  test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCTs
- Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6)

Study	Participants	Duration	Intervention				Hypertension		DM	
			E + S		S		E + S	S	E + S	S
			Dose (mg)	num	Dose (mg)	num	num	num	num	num
Ballantyne <i>et al.</i> 2003 <sup>5</sup>	PHC	12 w	E10+A10,20,40,80	255	A10,20,40,80	248	85	80	17	11
Melani <i>et al.</i> 2003 <sup>7</sup>	PHC	12 w	E10+P10,20,40	204	P10,20,40	205	66	64	11	14
Kerzner <i>et al.</i> 2003 <sup>6</sup>	PHC	12 w	E10+L10,20,40	192	L10,20,40	220	53	64	12	19
Feldman <i>et al.</i> 2004 <sup>9</sup>	HC	6 w	E + S10,20,40	457	S20	253	NR	NR	NR	NR
Bays <i>et al.</i> 2004 <sup>8</sup>	PHC	12 w	E + S10,20,40,80	609	S10,20,40,80	622	NR	NR	NR	NR
Goldberg <i>et al.</i> 2004 <sup>10</sup>	PHC	12 w	E + S10,20,40,80	353	S10,20,40,80	349	NR	NR	NR	NR
Cruz-Fernandez <i>et al.</i> 2005 <sup>13</sup>	HC, CHD	6 w	E10+A10,20	220	A10,20	230	127	124	38	41
Barrios <i>et al.</i> 2005 <sup>12</sup>	PHC, CHD or AS	6 w	E10+S20	221	A20	214	141	116	59	53
Ballantyne <i>et al.</i> 2005 <sup>11</sup>	HC	6 w	E + S10,20,40,80	951	A10,20,40,80	951	NR	NR	NR	NR
Farnier <i>et al.</i> 2005 <sup>14</sup>	HC, CHD	6 w	E + S10,20	181	S10,20	191	NR	NR	22	37
Catapano <i>et al.</i> 2006 <sup>15</sup>	HC	6 w	E10+S20,40,80	1474	R10,20,40	1477	NR	NR	NR	NR
Zubaid <i>et al.</i> 2008 <sup>18</sup>	PHC, CAD	6 w	E10+S20	74	S20	70	29	30	21	26
Conard <i>et al.</i> 2008 <sup>16</sup>	HC	6 w	E10+A20	98	A40	98	89	87	NR	NR
Leiter <i>et al.</i> 2008 <sup>17</sup>	HC	6 w	E10+A40	288	A80	291	266	273	155	153
Robinson <i>et al.</i> 2009 <sup>20</sup>	MS, HC	6 w	E10+S20,S40	457	A10,20,40	686	NR	NR	236	381
Farnier <i>et al.</i> 2009 <sup>19</sup>	HC	6 w	E10+S20	314	R10	304	203	189	95	78
Foody <i>et al.</i> 2010 <sup>22</sup>	HC	12 w	E10+S20,S40	516	A10,20,40	773	NR	NR	NR	NR
Averna <i>et al.</i> 2010 <sup>21</sup>	HC, CHD	6 w	E10+S20	60	S40	60	NR	NR	77	97
Bays <i>et al.</i> 2011 <sup>23</sup>	HC	6 w	E10+R5,R10	221	R10,R20	219	NR	NR	NR	NR
Hing Ling <i>et al.</i> 2012 <sup>24</sup>	PHC	6 w	E10+S40	120	A40	130	NR	NR	42	45

num, number; PHC, primary hypercholesterolaemia; HC, hypercholesterolaemia; CHD, coronary heart disease; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; MS, metabolic syndrome; AS, atherosclerosis; E, ezetimibe; S, simvastatin; A, atorvastatin; R, rosuvastatin; L, lovastatin; P, pravastatin; F, fluvastatin; w, week; NR, not reported.

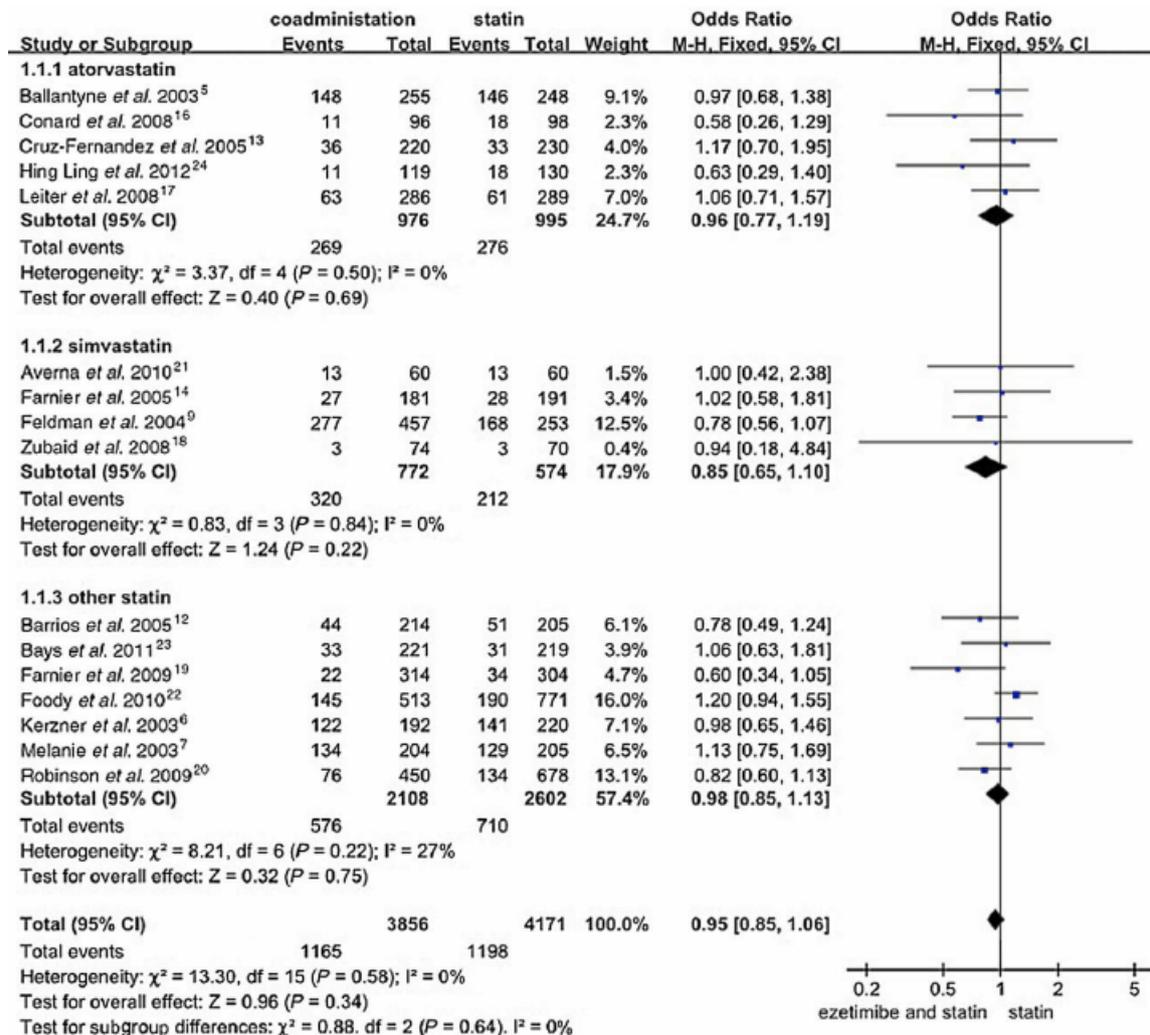
### Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Averna <i>et al.</i> 2010 <sup>21</sup>	+			+	+		
Ballantyne <i>et al.</i> 2003 <sup>5</sup>	+				+		
Ballantyne <i>et al.</i> 2005 <sup>11</sup>	+				+		
Barrios <i>et al.</i> 2005 <sup>12</sup>	+		+		+		
Bays <i>et al.</i> 2004 <sup>8</sup>	+		+		+		
Bays <i>et al.</i> 2011 <sup>23</sup>	+		+		+		
Catapano <i>et al.</i> 2006 <sup>15</sup>	+				+		
Conard <i>et al.</i> 2008 <sup>16</sup>	+				+		
Cruz-Fernandez <i>et al.</i> 2005 <sup>13</sup>	+				+		
Farnier <i>et al.</i> 2005 <sup>14</sup>	+				+		
Farnier <i>et al.</i> 2009 <sup>19</sup>	+				+		
Feldman <i>et al.</i> 2004 <sup>9</sup>	+				+		
Foody <i>et al.</i> 2010 <sup>22</sup>	+				+		
Goldberg <i>et al.</i> 2004 <sup>10</sup>	+				+		
Hing Ling <i>et al.</i> 2012 <sup>24</sup>	+				+		
Kerzner <i>et al.</i> 2003 <sup>6</sup>	+				+		
Leiter <i>et al.</i> 2008 <sup>17</sup>	+				+		
Melani <i>et al.</i> 2003 <sup>7</sup>	+				+		
Robinson <i>et al.</i> 2009 <sup>20</sup>	+				+		
Zubaid <i>et al.</i> 2008 <sup>18</sup>	+				+		

## Studienergebnisse:

Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in:

- Total adverse Events:



- serious adverse events (2% vs 1.6%,  $p=0.81$ ),
- treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%,  $p=0.22$ ),
- gastrointestinal adverse events (5% vs 4%,  $p=0.08$ ),
- allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%,  $p=0.33$ ),
- creatine kinase(CK) >10x upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%,  $p=0.86$ ),
- alanine aminotransferase(ALT)  $\geq 3x$  ULN (0.5% vs 0.4%,  $p=0.96$ ),
- aspartate aminotransferase(AST)  $\geq 3x$  ULN (0.4% vs 0.4%,  $p=0.58$ ).

In the subgroup analysis of the different statins there was only one significant effect: Treatment with other statins alone was associated with a significant reduction in gastrointestinal adverse events compared with combination of ezetimibe and statins (95% CI, 1.10–2.02;  $P = 0.01$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The incidence of AE was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.

### *Kommentare zum Review*

- PatientInnen mit gemischter Dyslipidämie nicht untersucht
- Angaben zu conflict of interest und Finanzierung fehlen

---

### **Jiang Z et al, 2014 [21].**

Efficacy and Safety of Pitavastatin versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Siehe auch:

### **Ma N et al., 2015, [27].**

### **Fragestellung**

The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with primary hypercholesterolaemia (PHC) or mixed dyslipidaemia (without co-morbidities)

#### Intervention:

- Pitavastatin

#### Komparator:

- Simvastatin

#### Endpunkt:

- LDL-C, TC, TG and HDL-C

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2014

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias
- Publication bias: funnel plot
- Heterogenitätsanalyse: Chi-square test; fixed-effects model if I<sup>2</sup> value was ≤50 %, random-effects model if I<sup>2</sup> statistic was >50 %

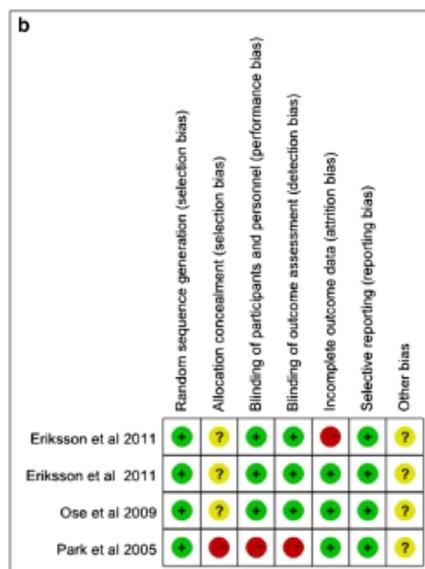
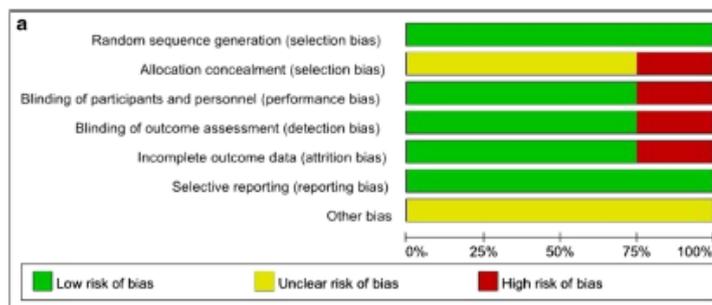
## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs
- 2 studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin
- 3 trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin
- metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects

### Qualität der Studien:

**Fig. 2** Methodological quality assessment of included studies based on two researcher's judgments (a, b). Data were presented as percentages across all included studies



### Studienergebnisse:

- similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C: mean difference - 0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02
- Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C
- most common AE: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia
- none of the AE differed significantly between groups
- numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits.

### *Kommentare zum Review*

- Study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China
- No conflicts of interest to disclose

## 3.4 Leitlinien

---

### **NICE, 2008 [31].**

Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Clinical guideline 71

Last update: **Dezember 2017**

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline gives recommendations to clinicians and others about diagnosis; identification strategies; drug, specific and general treatments; and assessment and monitoring of FH.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren
- Update: Zuletzt im Dezember 2017; ein Addendum existiert bereits in Form einer Konsultationsfassung
- November 2017: The evidence on case finding, diagnosis and statin monotherapy was reviewed. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.
- Nicotinic acid has been removed from the recommendations.
- A new recommendation cross-referring to the technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab has been added to section 1.3.1.
- July 2016: Recommendations 1.3.1.4–1.3.1.9 have been replaced and are adapted from Ezetimibe for treating primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (NICE technology appraisal 385). TA385 has replaced TA132, the original source for these recommendations. They have been changed to remove reference to non-familial hypercholesterolaemia, which TA385 also covers.
- Minor changes since publication
- December 2017: The definition of high-intensity statin was amended.

##### Recherche/Suchzeitraum:

Suchzeitraum der ersten LL-Version: bis Ende 2007

## LoE

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies  High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

## GoR

To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

## Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen nicht direkt mit Literaturstellen verknüpft

## **Drug Treatment**

1.3.1.2 Offer a high-intensity statin with the lowest acquisition cost as the initial treatment for all adults with FH and aim for at least a 50% reduction in LDL- C concentration from the baseline measurement. [2017]

1.3.1.3 The dose of statin should be increased to the maximum licensed or tolerated dose to achieve a recommended reduction in LDL- C concentration of greater than 50% from baseline (that is, LDL- C concentration before treatment). [2008]

1.3.1.4 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous- familial hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated <sup>[2]</sup>. [2016]

1.3.1.5 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary heterozygous- familial hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9) <sup>[2]</sup>. [2016]

1.3.1.6 Ezetimibe, co- administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous- familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when<sup>[2]</sup> serum total or low- density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.8) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.9) and a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered. [2016]

1.3.1.8 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment according to national guidance on managing cardiovascular disease in the relevant populations<sup>[2]</sup>. [2016]

1.3.1.9 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy<sup>[2]</sup>. [2016]

1.3.1.13 For recommendations on managing primary heterozygous familial hypercholesterolaemia in people whose LDL-C levels are not adequately controlled despite maximal tolerated lipid-lowering therapy, see the NICE technology appraisal guidance on alirocumab and evolocumab. [2017]

1.3.1.14 Adults with FH with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin) or a fibrate to reduce their LDL-C concentration. [2008, amended 2017]

1.3.1.16 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together. [2008, amended 2017]

### **LDL-lowering apheresis**

1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with heterozygous FH. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry. [2008]

[2] NICE technology appraisal guidance 385

---

### **Jacobson TA et al., 2015 [18].**

National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1-Full Report

### **Jacobson TA et al., 2015 [19].**

National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2.

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The leadership of the National Lipid Association convened an Expert Panel to develop a consensus set of recommendations for patient-centered management of dyslipidemia in clinical medicine

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- **NLA Part 1:**
  - Developed by an Expert Panel of the National Lipid Association (NLA)
  - Main elements of recommendations made available to the public and other organizations involved with the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) to solicit input during an open comment period. Comments and suggestions collated for consideration and adjudication by the panel in formulating the final set of recommendations
  - Evidence base derived from randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses of results from RCTs, and review of results from observational, genetic, metabolic, and mechanistic studies.
- **NLA Part 2:**
  - Intended as expansion to Part 1, particularly where the evidence base is less robust or is lacking results from RCTs on clinical ASCVD events to guide clinical decisions
  - Initial draft made available to the public for an open comment period; comments and suggestions were then collated for adjudication by the NLA Expert Panel members, and final recommendations were presented to the NLA Board for approval.

### Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

### LoE/GoR

Evidence grading: strength of recommendation*	
Grade	Strength of recommendation
A	<b>Strong recommendation</b> There is high certainty based on the evidence that the net benefit <sup>†</sup> is substantial
B	<b>Moderate recommendation</b> There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or there is high certainty that the net benefit is moderate
C	<b>Weak recommendation</b> There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit
D	<b>Recommend against</b> There is at least moderate certainty based on the evidence that it has no net benefit or that the risks/harms outweigh benefits
E	<b>Expert opinion</b> There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the expert panel recommends
N	<b>No recommendation for or against</b> There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting

Taken from Jacobson et al.<sup>1</sup> Originally published in James et al.<sup>2</sup> and Stone et al.<sup>3</sup>

\*The system was adapted as a hybrid of the National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) rating system (NHLBI cardiovascular-based methodology) used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines<sup>3</sup> and adapted from the original GRADE system of evidence rating.<sup>13</sup>

†Net benefit is defined as benefits minus risks/harms of the service/intervention.

### Evidence grading: quality of evidence

Type of evidence	Quality rating*
Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	High
RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed nonrandomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Moderate
RCTs with major limitations Nonrandomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.	Low

RCT, randomized controlled trial.

This was the system used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines<sup>3</sup> that were published in the 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel members appointed to the Eighth Joint National Committee.<sup>2</sup>

Taken from Jacobson et al.<sup>1</sup> Originally published in James et al.<sup>2</sup> and Stone et al.<sup>3</sup>

\*The evidence quality rating system used in this guideline was developed by the National Heart, Lung, and Blood Institute's (NHLBI's) Evidence-Based Methodology Lead (with input from NHLBI staff, external methodology team, and guideline panels and work groups) for use by all the NHLBI cardiovascular disease guideline panels and work groups during this project. As a result, it includes the evidence quality rating for many types of studies, including

### Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Keine detaillierte Beschreibung der Literaturrecherche (u.a. fehlen Datenbanken und Recherchedatum)
- Keine Beschreibung formaler Konsenstechniken.

## Empfehlungen

### Recommendations for application of lifestyle and drug therapies intended to reduce morbidity and mortality associated with dyslipidemia

Recommendations	Strength	Quality
For patients at low or moderate risk, lifestyle therapy should be given a trial of at least 3 mo before initiation of drug therapy.	E	Moderate
For patients at very high risk and selected patients at high risk (those unlikely to reach goal with lifestyle alone), drug therapy may be started concurrently with lifestyle therapy.	E	Low
Referral to an RDN is recommended to facilitate dietary modification and to an exercise specialist for guided instruction on a suitable exercise program.	A	Moderate
Dietary adjuncts including plant sterols and stanols and viscous fibers can be considered for use by patients when sufficient progress is not made toward achieving atherogenic cholesterol goals with initial lifestyle therapies.	B	Moderate
After atherogenic cholesterol targets are achieved with lifestyle therapies, responses should continue to be monitored at intervals of 6–12 mo.	E	Low
Before initiation of atherogenic cholesterol-lowering drug therapy, the clinician should discuss with the patient the treatment objectives, potential adverse effects, possible interactions with other drugs or dietary supplements, lifestyle and medication adherence, and patient preferences as well as convey that alternative agents and regimens are available in the event of side effects.	E	Low
Clinicians may prefer to prescribe drug therapy (mainly statins) to patients with lower levels of risk or atherogenic cholesterol than outlined by the NLA Expert Panel, based on clinical judgment and patient preferences.	E	Low
First-line cholesterol-lowering drug therapy, unless contraindicated, is moderate- to high-intensity statin. The statin dosage may be increased or the patient switched to a more efficacious agent, if goal levels of atherogenic cholesterol are not achieved.	A	High
Nonstatin drug therapy (cholesterol absorption inhibitors, bile acid sequestrants, fibric acids, long-chain omega-3 fatty acid concentrates, and nicotinic acid) may be considered for patients with contraindications for, or intolerance to, statin therapy.	A	High
Combination drug therapy with a statin plus a second (or third) agent that further lowers non-HDL-C and LDL-C may be considered for patients who have not attained their atherogenic cholesterol levels after the maximum tolerated statin dosage has been reached and for those who have contraindications or are intolerant to statin therapy.	A	Moderate
If drug therapy is used, at least a 30% reduction in atherogenic cholesterol should be targeted.	A	Moderate
After atherogenic cholesterol-lowering targets are achieved with drug therapy, response to therapy should be monitored within 4–12 mo.	E	Low
For patients with very high triglycerides ( $\geq 500$ mg/dL), the primary objective of therapy is to lower the triglyceride level to $< 500$ mg/dL to reduce the risk of pancreatitis.	A	Moderate
For patients with high triglycerides (200–499 mg/dL), the primary objective of therapy is to lower levels of non-HDL-C and LDL-C to reduce risk for an ASCVD event.	B	Low
Lifestyle interventions are key to efforts to reduce triglycerides. When drug therapy is indicated, an agent that primarily lowers triglycerides should be considered for patients with triglycerides $\geq 1000$ mg/dL, a triglyceride-lowering agent or a statin may be reasonable for patients with triglycerides 500–999 mg/dL, and a statin should generally be first-line drug therapy for patients with triglycerides 200–499 mg/dL.	E	Moderate
In patients with statin intolerance, strategies such as limiting the daily dosage and modified regimens may be considered. If the patient still cannot tolerate the statin, a nonstatin drug alone or in combination with another cholesterol-lowering agent may be considered.	E	Moderate
Glucose or glycated hemoglobin should be checked before initiation of statin therapy and within 1 y afterward in those with diabetes risk factors.	E	Moderate
For selected patients with severe hypercholesterolemia, an alternative goal is to lower atherogenic cholesterol levels by at least 50%. LDL apheresis may be considered for selected patients.	B	Moderate
Very aggressive therapy to lower atherogenic cholesterol levels to values well below goal thresholds may be considered for patients with progressive atherosclerosis or recurrent events, despite receiving high-intensity statin therapy. Other potential causes should also be investigated and nonlipid risk factors should be well controlled.	E	Low

## LDL Apheresis

NLA criteria from Expert Panel on FH	FDA-approved indication
<p>LDL apheresis may be considered for the following patients who, after 6 mo, do not have adequate response to maximum tolerated drug therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Functional homozygous FH with LDL-C <math>\geq 300</math> mg/dL (or non-HDL-C <math>\geq 330</math> mg/dL)</li> <li>• Functional heterozygous FH with LDL-C <math>\geq 300</math> mg/dL (or non-HDL-C <math>\geq 330</math> mg/dL) and 0 to 1 risk factors</li> <li>• Functional heterozygous FH with LDL-C <math>\geq 200</math> mg/dL (or non-HDL-C <math>\geq 230</math> mg/dL) and high risk characteristics, such as 2 risk factors or high lipoprotein (a) <math>\geq 50</math> mg/dL using an isoform-insensitive assay</li> <li>• Functional heterozygous FH with LDL-C <math>\geq 160</math> mg/dL (or non-HDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL) and very high risk characteristics (established CHD, other cardiovascular disease, or diabetes)</li> </ul>	<p>LDL apheresis is considered medically necessary when patients have failed diet and maximum drug therapy from at least 2 separate classes of hypolipidemic drugs for at least 6 mo in addition to any 1 of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozygous FH with LDL-C <math>\geq 500</math> mg/dL</li> <li>• Heterozygous FH with LDL-C <math>\geq 300</math> mg/dL</li> <li>• Functional heterozygous FH with LDL-C <math>\geq 200</math> mg/dL in patients with coronary artery disease</li> </ul>
<p>CHD, coronary heart disease; FDA, Food and Drug Administration; FH, familial hypercholesterolemia; LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, LDL cholesterol; NLA, National Lipid Association; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol.</p> <p>*The NLA criteria<sup>253,337</sup> are more inclusive than the FDA-approved indication criteria. Clinicians should be aware of this with regard to reimbursement.</p>	

### Statin intolerance and side effects

- Symptoms in patients with statin intolerance may improve when the patient is switched to a different statin
- Other strategies:
  - Limiting the daily dosage and modified regimens such as every other day or once weekly dosing with statins that have a long half-life
  - Switching to an alternative concomitant therapy to enhance statin tolerance
  - For patients who cannot tolerate a statin with the previous strategies; a nonstatin drug alone or in combination with another cholesterol-lowering agent may be considered<sup>321</sup>

198. Maki K, Bays H, Dicklin M. Treatment options for the management of hypertriglyceridemia: strategies based on the best-available evidence. *J Clin Lipidol.* 2012;6:413–426.

313. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369:1090–1098 Erratum in *Lancet.* 2007;370:220.

314. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563–1574 Erratum in *N Engl J Med.* 2010;362:1748.

315. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1580–1584.

316. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. 2011;217:492–498.

321. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2014; 160:468–476.

---

## **SIGN, 2017 [35].**

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The guideline has attempted to devise effective strategies for the reduction of CVD that take a combined approach using both 'high-risk' and population approaches.

Separater Abschnitt zur familiären Hypercholesterolaemia und gemischten Dyslipidämie

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie folgt AGREE II Standard
- Update der SIGN 97: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: Leitlinie vom Februar 2007 (soweit neue Evidenz verfügbar)
- Systematische Literaturrecherche
- Quality of Evidence mittels GRADE
- Evidence to Decision (EtD) tool zur Generierung von Empfehlungen
- Berücksichtigung klinischer und ökonomischer Evidenz

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Update der Evidenz mit Suche von 2009-2015 in CENTRAL, National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase, Cinahl, PsycINFO und Cochrane Library
- Zusätzlich Evidenz konnte von den Entwicklungsgruppe eingebracht werden

## LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <sup>++</sup>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

## GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.

## Lipid Lowering

### STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE

Individual RCTs have established that primary prevention with statins reduces major clinical end points. A meta-analysis of 18 trials, including almost 57,000 individuals, demonstrated the magnitude of the clinical effectiveness of this therapy, mostly in those identified as being at relatively high risk of coronary events due to existing risk factors.<sup>216</sup> **(1++)**

In individual patient data meta-analysis of 70,025 statin trial participants, first major vascular events were reduced by 25% per 1 mmol/l lower LDL cholesterol, similar to that achieved in those with pre-existing CHD (21% reduction per 1 mmol/l lower LDL cholesterol).<sup>25</sup> **(1++)**

- R** Adults who are assessed as being at high cardiovascular risk, but with no established CVD, should be offered treatment with atorvastatin 20 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and their responsible clinician. In those already taking an alternative regimen due to reported intolerance with atorvastatin, there is no need to change their current regimen.

#### STATIN THERAPY FOR INDIVIDUALS WITH ESTABLISHED CARDIOVASCULAR DISEASE

Individuals with established CVD are at higher risk of future cardiovascular events than those without previous vascular disease. A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials of statin therapy showed an annual rate of major vascular events of 1.8% in untreated individuals without previous CVD compared with 5.6% in individuals with established CHD. While CVD event rates are now lower due to secular declines this demonstrates that individuals with CVD are likely to be at significantly higher risk than most individuals without CVD who are estimated to be eligible for preventive treatment by means of formal risk calculation.<sup>25</sup> **(1++)**

- R** All patients with established atherosclerotic cardiovascular disease should be offered intensive statin therapy with atorvastatin 80 mg/day following an informed discussion of risks and benefits between the individual and responsible clinician.
- ✓ Consider a lower dose of atorvastatin in patients at increased risk of adverse effects or drug-drug interactions.

#### EZETIMIBE

The IMPROVE-IT trial investigated the effect of adding 10 mg daily ezetimibe to 40 mg daily simvastatin in 18,144 patients following recent ACS with a baseline LDL cholesterol 1.3–2.6 mmol/l on lipid-lowering therapy, or 1.3–3.2 mmol/l without therapy.<sup>212</sup> During the trial, LDL cholesterol was 0.4 mmol/l lower on ezetimibe plus simvastatin than simvastatin monotherapy. Over a median of six years, the primary end point (composite of cardiovascular death, non-fatal MI, unstable angina requiring rehospitalisation, coronary revascularisation, or non-fatal stroke) was reduced by 6.4% with an HR of 0.94 (95% CI 0.89 to 0.99, p=0.016). No notable side effects occurred. **(1++)**

- R** Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should only be considered for primary prevention in patients at elevated CVD risk in whom statin therapy is contraindicated, and in patients with familial hypercholesterolaemia.
- R** Ezetimibe and bile acid sequestrant therapy should be considered for secondary prevention in combination with maximum tolerated statin therapy if LDL cholesterol is considered to be inadequately controlled.

#### Fibrates

Fibrates are primarily used for lowering triglycerides. Their LDL-cholesterol lowering effects are generally in the range of 10% or less in persons with primary hypercholesterolemia. Trials of fibrate therapy were mostly undertaken in the era prior to routine statin treatment.

**R** Fibrates are not routinely recommended for primary or secondary prevention of cardiovascular disease.

- ✓ Individuals with:
- CVD or who are at high cardiovascular risk, and
  - marked hypertriglyceridaemia, and
  - low HDL cholesterol level
- should be considered for treatment with a fibrate.

### Nicotinic Acid

Nicotinic acid, or niacin, is a powerful HDL-cholesterol-raising agent.<sup>263</sup> Two forms of niacin are available, crystalline immediate release which is taken three times daily and modified (extended) release taken once daily. Elevations of 15–35% in HDL cholesterol are reported following dosing with 1–3 g of the drug in its crystalline form, and are usually accompanied by a drop of 20–30% in LDL cholesterol and of 35–50% in triglyceride.<sup>264</sup> An RCT that compared the efficacy and safety of treatment with 1.5 g/day of immediate-release (IR) with modified-release (MR) niacin found similar effects on lipids for both preparations.<sup>265</sup> **(1+, 4)**

**R** Nicotinic acid is not recommended for cardiovascular risk reduction in any group.

### PCSK9 Inhibitors

A meta-analysis of 25 short-term studies reported that monthly evolocumab (420 mg) significantly reduced LDL cholesterol by -54.6% compared with placebo (95% CI -58.7 to 50.5%), although significant heterogeneity was noted,  $I^2=80.4\%$ , and by -36.3% (95% CI 38.8 to -33.9%) compared with ezetimibe. There was an increase in HDL cholesterol of 7.6% (95% CI 5.7 to 9.5%) compared with placebo and 6.4% (95% CI 4.3 to 8.4%) compared with ezetimibe. Fortnightly administration of 140 mg evolocumab led to even greater LDL reductions than 420 mg monthly treatment compared with placebo (-60.4%, 95% CI -68.8% to -52.0%). Fortnightly alirocumab (50 to 150 mg) lowered LDL cholesterol by -52.6% (95% CI -58.2 to 47.0%) compared with placebo, by -29.9% (95% CI -32.9 to -26.9%) compared with ezetimibe, and increased HDL cholesterol by 8.0% (95% CI 4.2 to 11.7%) compared with placebo. There was a synergistic effect in those already receiving statin therapy.<sup>238</sup> **(1++)**

**R** PCSK9 inhibitors should be considered in patients at high risk of vascular events with cholesterol levels remaining above target levels despite other tolerated lipid-lowering therapy.

### **Familiäre Hypercholesterinämie**

Patients with FH based on clinical or genetic evidence should be considered for aggressive statin therapy, irrespective of their calculated cardiovascular risk. Their total cholesterol and LDL cholesterol will usually exceed 8 mmol/l and 4.9 mmol/l respectively and may be substantially higher than this. **(1++)**

Ezetimibe may be added to maximally-tolerated statin therapy where adequate cholesterol lowering has not been achieved with the statin alone, or given as monotherapy in those in whom statin therapy is contraindicated.<sup>236,237</sup> **(4)**

Results of the IMPROVE-IT trial indicated that combination therapy with ezetimibe plus a statin is more clinically effective than a statin alone as shown by lower LDL cholesterol and reduced cardiovascular events.<sup>212</sup> While this trial was conducted in patients with a recent ACS, not FH, and while the baseline LDL-cholesterol level in trial participants was considerably lower than is seen in FH (resulting in a smaller absolute reduction (0.4 mmol/l) in LDL cholesterol), results were consistent with large metaanalyses of statin therapy. Extrapolated to a 1 mmol/l reduction in LDL cholesterol, IMPROVE-IT yielded a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the meta-analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).<sup>25</sup> **(1++)**

A NICE technology appraisal notes that combination therapy with ezetimibe and a statin is an option for the treatment of FH.<sup>236</sup> **(4)**

**R** Individuals with familial hypercholesterolaemia should be offered statin therapy regardless of their calculated cardiovascular risk and may be considered for combination therapy with ezetimibe where LDL cholesterol-lowering is inadequate on maximally-tolerated statin therapy, or for monotherapy where statins are contraindicated.

**R** Individuals with heterozygous familial hypercholesterolaemia and elevated LDL cholesterol despite statin monotherapy or statin/ezetimibe combination therapy should be considered for a PCSK9 inhibitor.

### Gemischte Dyslipidämie

A number of clinical trials have shown that LDL-cholesterol lowering with statins reduces the risk of vascular events (myocardial infarction, stroke and coronary revascularisation) in participants with diabetes with raised LDL cholesterol.<sup>281,282</sup> The greater the LDL-cholesterol reduction, the greater the benefit.<sup>283</sup> **(1++, 1+)**

The largest vascular end-point trial undertaken with fibrates (FIELD, conducted in participants with diabetes with total-cholesterol/HDL-cholesterol ratio of 4.0 or more and/or plasma triglyceride of 1.0–5.0 mmol/l) provided limited evidence for their benefit in a similar diabetic cohort.<sup>284</sup> Although treatment with fenofibrate did not significantly reduce the risk of a coronary event, it produced a 24% relative reduction ( $p=0.01$ ) in risk of non-fatal MI. There was a non-significant rise in coronary deaths, but overall cardiovascular disease events (fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke and coronary and carotid revascularisation) fell by 11% ( $p=0.35$ ). Fenofibrate treatment resulted in less albuminuria progression ( $p=0.002$ ) and fewer cases of retinopathy requiring laser treatment ( $p=0.0003$ ). Pancreatitis and pulmonary embolism risk rose in the actively-treated group ( $p=0.031$  and  $0.022$ , respectively). **(1+)**

Combined statin/fibrate therapy improves the entire dyslipidaemic profile over that seen with statin therapy alone. Trials have reported a significant increase in HDL-cholesterol levels and significant reductions in triglyceride and LDL-cholesterol levels in patients on combined statin/fibrate therapy compared with patients on statins or fibrate monotherapy.<sup>285,286</sup> **(1+)**

The effect of combined statin/fibrate therapy compared with statin monotherapy was investigated in the ACCORD-Lipid trial.<sup>287</sup> In this study 5,518 patients with type 2 diabetes and established CVD or excess risk and with dyslipidaemia (LDL cholesterol 1.55–4.65 mmol/l, HDL cholesterol below about 1.3 mmol/l and triglycerides below 8.5 mmol/l if not receiving lipid therapy or otherwise below 4.5 mmol/l) were randomised to fenofibrate or placebo in addition to ongoing open-label statin therapy. No cardiovascular benefit was noted over 4.7 years. There was, however, a borderline interaction suggesting possible benefit in the

subgroup with low HDL cholesterol (<0.9 mmol/l) and elevated triglycerides (>2.3 mmol/l), similar to what has been found in post hoc analyses of other fibrate trials.<sup>260</sup> **(1++)**

It appears that the potential for impaired metabolism of statins with gemfibrozil<sup>288</sup> is greater than with other fibrates, such as fenofibrate.<sup>289</sup> This is supported by evidence from healthy volunteers that the combination of fenofibrate with statins is associated with minimal differences in the concentrations of either fenofibrate or statin and also by the safety demonstrated by statin plus fenofibrate combination therapy in ACCORDLipid.<sup>287,290</sup> In contrast, the concurrent use of certain statins with gemfibrozil has shown a two- to three fold increase in statin levels.<sup>291</sup> Analyses of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System have suggested that the use of fenofibrate with statins results in fewer reports of rhabdomyolysis per million prescriptions than with gemfibrozil and statins.<sup>292</sup> **(1++, 3, 4)**

- R** **Statins are the drugs of choice in the management of patients with diabetes with mixed dyslipidaemia and elevated low density lipoprotein cholesterol.**
- ✓ **Combination therapy with a statin and a fibrate may be considered for combined dyslipidaemia.**
  - ✓ **Statins should not be coadministered with gemfibrozil.**
  - ✓ **Lifestyle advice involving healthy eating habits and physical activity is particularly important in individuals with combined dyslipidaemia.**

25 Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

Lancet 2010;376(9753):1670-81.

212 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):2387-97.

216 Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1.

263 Piepho RW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2000;86(12A):35L-40L.

264 McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM. A Comparison of the Efficacy and Toxic Effects of Sustained- vs Immediate-Release Niacin in Hypercholesterolemic Patients. JAMA 1994;271(9):672-7.

265 Knopp RH, Algona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. Metabolism 1998;47(9):1097-104.

236 National Institute of Health and Care Excellence. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. London: NICE 2016. (TA385). [cited 12 May 2017]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta385>

237 National Institute of Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management. London: NICE 2008. (CG71). [cited 12 May 2017]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>

238 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med 2015;13:123.

281 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

282 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

283 Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care 2006;29(6):1220-6.

284 Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen M, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849-61.

285 Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95(4):462-8.

286 Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Seo Y-H, et al. Additive Beneficial Effects of Fenofibrate Combined With Atorvastatin in the Treatment of Combined Hyperlipidemia. J Am Coll Cardiol 2005;45(10):1649-53.

287 ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-74.

288 Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. Am J Cardiol 2004;94(7):935-8.

289 VHA Pharmacy Benefits Management-Strategic Healthcare Group, The Medical Advisory Panel. Statin-fibrate report: focus on safety. United States Department of Veterans Affairs. ; 2004. [cited 15 May 2017]. Available from url: <http://www.pbm.va.gov/vacenterformedicationsafety/nationalpbmbulletin/87ry38statinfibrateFinal.pdf>

290 Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An openlabel, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. Clin Ther 2003;25(2):459-71.

292 Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol

---

## **Jellinger PS et al, 2017 [20].**

*American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The development of these guidelines is mandated by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Board of Directors and American College of Endocrinology (ACE) Board of Trustees and adheres with published AACE protocols for the standardized production of clinical practice guidelines (CPGs).

Die Leitlinie betrachtet Patienten mit Dislipidämie. Das vorliegende Anwendungsgebiet fällt zwar unter die Dislipidämie, es ist jedoch fraglich, inwiefern sich die Empfehlungen übertragen lassen.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Recommendations are based on diligent reviews of the clinical evidence with transparent incorporation of subjective factors, according to established AACE/ACE guidelines for guidelines protocols.

Update einer Leitlinie aus dem Jahr 2012

#### Recherche/Suchzeitraum:

Es liegen keine Informationen zum Suchzeitraum und den Datenbanken vor.

## LoE

Table 1 2014 American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines - Step I: Evidence Rating <sup>a</sup>	
Numerical descriptor (evidence level) <sup>b</sup>	Semantic descriptor
1	Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT)
1	Randomized controlled trial (RCT)
2	Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials
2	Nonrandomized controlled trial (NRCT)
2	Prospective cohort study (PCS)
2	Retrospective case-control study (RCCS)
3	Cross-sectional study (CSS)
3	Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study, retrospective chart review, mathematical modeling or database) (SS)
3	Consecutive case series (CCS)
3	Single case report (SCR)
4	No evidence (theory, opinion, consensus, review, or preclinical study) (NE)

<sup>a</sup> Adapted from: *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).  
<sup>b</sup> 1 = strong evidence; 2 = intermediate evidence; 3 = weak evidence; 4 = no evidence.

## GoR

Table 3 2014 American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines— Step III: Grading of Recommendations; How Different Evidence Levels Can Be Mapped to the Same Recommendation Grade <sup>a,b</sup>				
Best evidence level	Subjective factor impact	Two-thirds consensus	Mapping	Recommendation grade
1	None	Yes	Direct	A
2	Positive	Yes	Adjust up	A
2	None	Yes	Direct	B
1	Negative	Yes	Adjust down	B
3	Positive	Yes	Adjust up	B
3	None	Yes	Direct	C
2	Negative	Yes	Adjust down	C
4	Positive	Yes	Adjust up	C
4	None	Yes	Direct	D
3	Negative	Yes	Adjust down	D
1, 2, 3, 4	NA	No	Adjust down	D

<sup>a</sup> Starting with the left column, best evidence levels (BELs), subjective factors, and consensus map to recommendation grades in the right column. When subjective factors have little or no impact ("none"), then the BEL is directly mapped to recommendation grades. When subjective factors have a strong impact, then recommendation grades may be adjusted up ("positive" impact) or down ("negative" impact). If a two-thirds consensus cannot be reached, then the recommendation grade is D. NA, not applicable (regardless of the presence or absence of strong subjective factors, the absence of a two-thirds consensus mandates a recommendation grade D).  
<sup>b</sup> Reprinted from *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).

## Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Die Leitlinie betrachtet Patienten mit Dislipidämie. Das vorliegende Anwendungsgebiet fällt zwar unter die Dislipidämie, es ist jedoch fraglich, inwiefern sich die Empfehlungen übertragen lassen.

### **3Q3. WHAT ARE THE TREATMENT RECOMMENDATIONS IN INDIVIDUALS WITH DYSLIPIDEMIA AND ASCVD RISK?**

#### 3Q3.2.4. Pharmacologic Therapy

- R55. In individuals at risk for ASCVD, aggressive lipid-modifying therapy is recommended to achieve appropriate LDL-C goals (Table 13) (Grade A, BEL 1).

#### Statins

- R56. Statin therapy is recommended as the primary pharmacologic agent to achieve target LDL-C goals on the basis of morbidity and mortality outcome trials (Grade A; BEL 1).
- R57. For clinical decision-making, mild elevations in blood glucose levels and/or an increased risk of new-onset T2DM associated with intensive statin therapy do not outweigh the benefits of statin therapy for ASCVD risk reduction (Grade A, BEL 1).
- R58. In individuals within high-risk and very high-risk categories, further lowering of LDL-C beyond established targets with statins results in additional ASCVD event reduction and may be considered (Grade A, BEL 1).
- R59. Very high-risk individuals with established coronary, carotid, and peripheral vascular disease, or diabetes who also have at least 1 additional risk factor should be treated with statins to target a reduced LDL-C treatment goal of <70 mg/dL (Grade A, BEL 1).
- R60. Extreme-risk individuals should be treated with statins to target an even lower LDL-C treatment goal of <55 mg/dL (Table 6) (Grade A, BEL 1).

#### Fibrates

- R61. Fibrates should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL) (Table 13) (Grade A; BEL 1).
- R62. Fibrates may improve ASCVD outcomes in primary and secondary prevention when TG concentrations are  $\geq 200$  mg/dL and HDL-C concentrations are <40 mg/dL (Grade A; BEL 1).

#### Niacin

- R64. Niacin therapy is recommended principally as an adjunct for reducing TG (Grade A, BEL 1).
- R65. Niacin therapy should not be used in individuals aggressively treated with statin due to absence of additional benefits with well-controlled LDL-C (Grade A; BEL 1).

#### Bile Acid Sequestrants

- R66. Bile acid sequestrants may be considered for reducing LDL-C and apo B and modestly increasing HDL-C, but they may increase TG (Grade A; BEL 1).

#### Cholesterol Absorption Inhibitors

- R67. Ezetimibe may be considered as monotherapy in reducing LDL-C and apo B, especially in statin-intolerant individuals (Grade B, BEL 2).
- R68. Ezetimibe can be used in combination with statins to further reduce both LDL-C and ASCVD risk (Grade A; BEL 1).

### Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors

- R69. PCSK9 inhibitors should be considered for use in combination with statin therapy for LDL-C lowering in individuals with FH (Grade A; BEL 1).
- R70. PCSK9 inhibitors should be considered in individuals with clinical cardiovascular disease who are unable to reach LDL-C/non-HDL-C goals with maximally tolerated statin therapy. They should not be used as monotherapy except in statin-intolerant individuals (Grade A; BEL 1).

### Combination Therapy

- R71. Combination therapy of lipid-lowering agents should be considered when the LDL-C/non-HDL-C level is markedly increased and monotherapy (usually with a statin) does not achieve the therapeutic goal (Grade A; BEL 1).

---

### **Catapano AL et al., 2016 [3].**

*European Society of Cardiology (ESC)/Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), European Atherosclerosis Society (EAS), Special contribution by the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Siehe auch:

**Catapano AL et al., 2017 [2]; DGK, 2016 [4]; Sinning D et al., 2016 [36].**

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Entwicklung der Joint Task Force-Leitlinien: Die vorliegende Leitlinie gibt den Evidenzbasierten Konsensus der European Task Force der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) wieder. Die Task Force hat die Qualitätskriterien zur Leitlinien-Entwicklung befolgt, die sich finden unter <http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development>.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Members of Task Force selected by the ESC to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology.
- Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) according to ESC Committee for Practice Guidelines policy and approved by the EAS.
- Critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures, including assessment of risk-benefit ratio.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

## LoE/GoR

Tabelle 2: Evidenzgrade	
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

Tabelle 1: Empfehlungsgrade		
Empf.-Grad	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	<i>Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme</i>	sollte erwogen werden
IIb	<i>Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt</i>	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

### Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Keine detaillierte Beschreibung der Literaturrecherche (u.a. fehlen Datenbanken und Recherchedatum)
- Keine Beschreibung formaler Konsenstechniken.

## Empfehlungen

### Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie

<b>Tabelle 16: Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung einer Hypercholesterinämie</b>		
<b>Empfehlungen</b>	<b>Empf.-grad</b>	<b>Evidenz-grad</b>
Statine bis zur höchsten empfohlenen Dosis oder zur höchsten vertragenen Dosis verordnen, um das Therapieziel zu erreichen.	<b>I</b>	<b>A</b>
Bei Statin-Unverträglichkeit sollten Ezetimib oder Gallensäurebinder oder deren Kombination in Betracht gezogen werden.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Cholesterin-Resorptionshemmer erwogen werden.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte die Kombination eines Statins mit einem Gallensäurebinder erwogen werden.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Bei Patienten mit sehr hohem Risiko, mit anhaltend hohem LDL-C trotz Behandlung mit höchster verträglicher Statin-Dosis, in Kombination mit Ezetimib oder bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit könnte ein PCSK9-Hemmer erwogen werden.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

#### Referenzen:

- 62 J.J. Brugts, T. Yetgin, S.E. Hoeks, A.M. Gotto, J. Shepherd, R.G. Westendorp, A.J. de Craen, R.H. Knopp, H. Nakamura, P. Ridker, R. van Domburg, J.W. Deckers, The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ* 338 (2009) b2376.
- 63 C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, A. McCagg, J.A. White, P. Theroux, H. Darius, B.S. Lewis, T.O. Ophuis, J.W. Jukema, G.M. De Ferrari, W. Ruzyllo, P. De Lucca, K. Im, E.A. Bohula, C. Reist, S.D. Wiviott, A.M. Tershakovec, T.A. Musliner, E. Braunwald, R.M. Califf, Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 372 (2015) 2387e2397.
- 64 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, L.E. Holland, C. Reith, N. Bhalra, R. Peto, E.H. Barnes, A. Keech, J. Simes, R. Collins, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 376 (2010) 1670e1681
- 68 E.J. Mills, B. Rachlis, P. Wu, P.J. Devereaux, P. Arora, D. Perri, Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients, *J Am Coll Cardiol* 52 (2008) 1769e1781
- 115 J.G. Robinson, M. Farnier, M. Krempf, J. Bergeron, G. Luc, M. Averna, E.S. Stroes, G. Langslet, F.J. Raal, M. El Shahawy, M.J. Koren, N.E. Lepor, C. Lorenzato, R. Pordy, U. Chaudhari, J.J. Kastelein, Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 372 (2015) 1489e1499.
- 116 M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, S.D. Wiviott, F.J. Raal, D.J. Blom, J. Robinson, C.M. Ballantyne, R. Somaratne, J. Legg, S.M. Wasserman, R. Scott, M.J. Koren, E.A. Stein, Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events, *N Engl J Med* 727 (2015) 1500e1509.
- 239 The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I. Reduction in incidence of coronary heart disease, *JAMA* 251 (1984) 351e364
- 256 H.A. Tyroler, Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial, *Am J Cardiol* 54 (1984) 14Ce19C.
- 257 P.L. Canner, K.G. Berge, N.K. Wenger, J. Stamler, L. Friedman, R.J. Prineas, W. Friedewald, Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin, *J Am Coll Cardiol* 8 (1986) 1245e1255.

Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Medikamentenkombinationen zur Behandlung gemischter Fettstoffwechselstörungen

**Tabelle 19: Zusammenfassung zur Wirksamkeit von Medikamentenkombinationen zur Behandlung gemischter Fettstoffwechselstörungen**

Die Kombination von Statinen mit Fibraten kann auch erwogen werden, bei Überwachung auf Myopathien; aber die Kombination mit Gemfibrozil sollte vermieden werden.

Wenn TG sich mit Statinen oder Fibraten nicht beherrschen lassen, kann die Verordnung von Omega-3-Fettsäuren erwogen werden, um TG weiter zu senken. Diese Kombinationen sind sicher und gut verträglich.

Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

**Tabelle 22: Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei FH-Patienten wird eine hoch dosierte Statintherapie empfohlen, häufig in Kombination mit Ezetimib.	I	C
Die Behandlung sollte einen LDL-C-Zielwert < 2,6 mmol/L (100 mg/dl) bzw. bei Vorliegen einer CVD von < 1,8 mmol/L (70 mg/dl) anstreben. Falls die Ziele nicht erreicht werden, sollte eine maximale Senkung des LDL-C durch geeignete Medikamentenkombinationen erwogen werden.	Ila	C
Behandlung mit einem PCSK9-Antikörper sollte erwogen werden bei FH-Patienten mit CVD oder mit anderen Umständen, die sie einem sehr hohen Risiko für KHK aussetzen, wie andere CV-Risikofaktoren, die Familiengeschichte, hohes Lp(a) oder Statin-Unverträglichkeit.	Ila	C

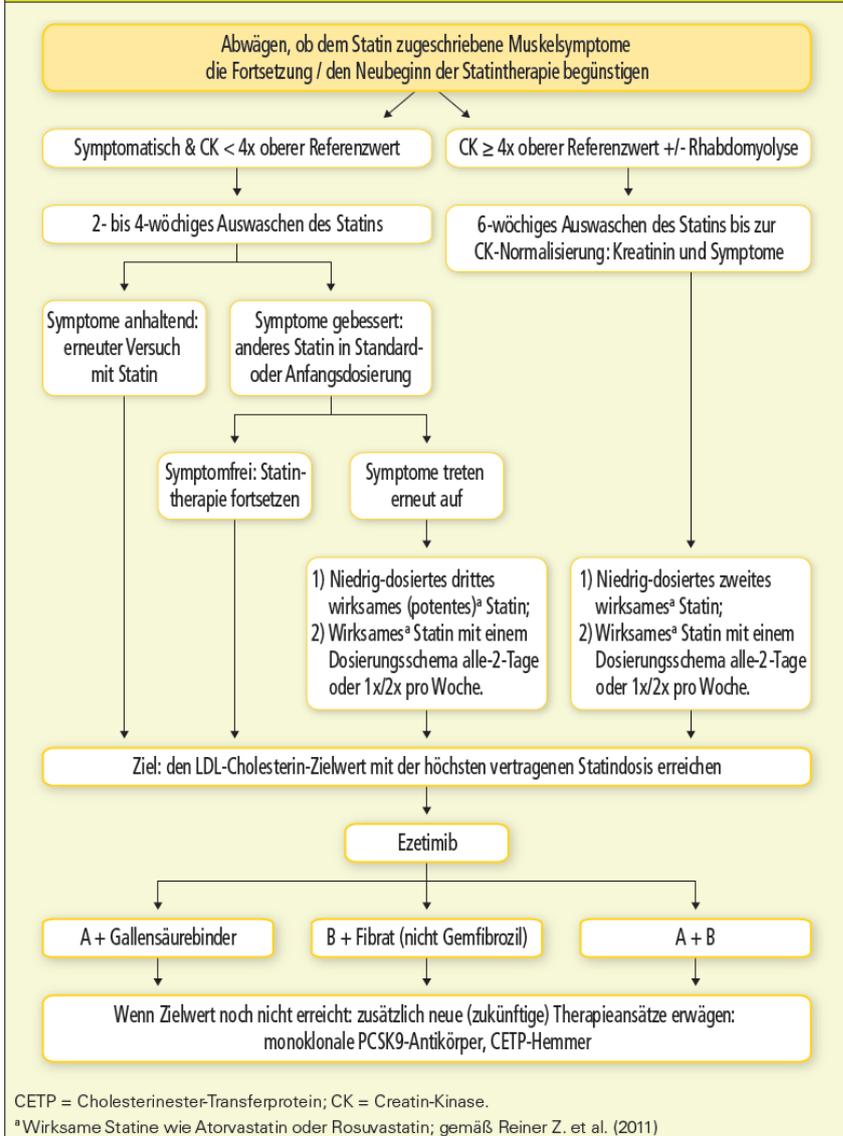
Homozygous familial hypercholesterolaemia.

- Patients should be treated with available cholesterol-lowering drugs and, when available, with lipoprotein apheresis<sup>302</sup>

302 M. Cuchel, E. Bruckert, H.N. Ginsberg, F.J. Raal, R.D. Santos, R.A. Hegele, J.A. Kuivenhoven, B.G. Nordestgaard, O.S. Descamps, E. Steinhagen-Thiessen, A. Tybjaerg-Hansen, G.F. Watts, M. Averna, C. Boileau, J. Boren, A.L. Catapano, J.C. Defesche, G.K. Hovingh, S.E. Humphries, P.T. Kovanen, L. Masana, P. Pajukanta, K.G. Parhofer, K.K. Ray, A.F. Stalenhoef, E. Stroes, M.R. Taskinen, A. Wiegman, O. Wiklund, M.J. Chapman, Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society, Eur Heart J 35 (2014) 2146e2157.

## Algorithmus zum Management von Muskelsymptomen unter Statintherapie

**Abbildung 8: Algorithmus zum Management von Muskelsymptomen unter Statintherapie**



## 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

### NICE, 2016 [30].

Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia  
NICE technology appraisal guidance 385 (TA385 has replaced TA132)

#### 1 Recommendations

1.1 This guidance should be used with NICE's guidelines on cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification and familial hypercholesterolaemia: identification and management.

1.2 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults in whom initial statin therapy is contraindicated.

1.3 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults who cannot tolerate statin therapy (as defined in section 1.6).

1.4 Ezetimibe, co-administered with initial statin therapy, is recommended as an option for treating primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia in adults who have started statin therapy when:

- serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.7) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in section 1.6) and
- a change from initial statin therapy to an alternative statin is being considered.

1.6 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy is defined as the presence of clinically significant adverse effects that represent an unacceptable risk to the patient or that may reduce compliance with therapy.

#### 3 Evidence

3.1 IMPROVE-IT was a randomised, double-blind, active-controlled study in 18,144 patients with stabilised acute coronary syndrome. Patients were randomised in a 1:1 ratio to either ezetimibe 10 mg plus simvastatin 40 mg once daily or simvastatin 40 mg once daily. At a median follow-up of 6 years, ezetimibe plus simvastatin produced a 6.4% relative risk (RR) reduction in the primary composite efficacy end point of cardiovascular death, major coronary event, or non-fatal stroke compared with simvastatin alone (hazard ratio [HR] 0.936, 95% confidence interval [CI] 0.89 to 0.99). There was a reduction in low-density lipoprotein cholesterol at 1 year of 0.43 mmol/litre with ezetimibe plus simvastatin compared with simvastatin alone (a relative reduction of 24%). The company reported that no new safety concerns related to ezetimibe were raised in IMPROVE-IT.

3.2 The company submitted evidence suggesting that clinical outcomes from IMPROVE-IT were consistent with a large Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) meta-analysis of statins. The evidence showed that a 1 mmol/litre reduction in LDL cholesterol from IMPROVE-IT had a similar hazard ratio for cardiovascular events (HR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94) to the CTTC analysis (HR 0.78, 95% CI 0.76 to 0.80).

---

**NICE, 2016 [29].**

Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia  
NICE technology appraisal guidance 393

**1 Recommendations**

1.1 Evolocumab is recommended as an option for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, only if:

- The dosage is 140 mg every 2 weeks.
- Low-density lipoprotein concentrations are persistently above the thresholds specified in table 1 despite maximal tolerated lipid-lowering therapy. That is, either the maximum dose has been reached, or further titration is limited by intolerance (as defined in NICE's guideline on familial hypercholesterolaemia).
- The company provides evolocumab with the discount agreed in the patient access scheme.

*Table 1 Low-density lipoprotein cholesterol concentrations above which alirocumab is recommended*

	Without CVD	With CVD	
		High risk of CVD <sup>1</sup>	Very high risk of CVD <sup>2</sup>
Primary non-familial hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia	Not recommended at any LDL-C concentration	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 4.0 mmol/l	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/l
Primary heterozygous-familial hypercholesterolaemia	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 5.0 mmol/l	Recommended only if LDL-C concentration is persistently above 3.5 mmol/l	

<sup>1</sup>High risk of cardiovascular disease is defined as a history of any of the following: acute coronary syndrome (such as myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalisation), coronary or other arterial revascularisation procedures, chronic heart disease, ischaemic stroke, peripheral arterial disease.

<sup>2</sup>Very high risk of cardiovascular disease is defined as recurrent cardiovascular events or cardiovascular events in more than 1 vascular bed (that is, polyvascular disease).

Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

**3 Evidence**

3.1 The company did a systematic literature review, and identified 4 randomised controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy and safety of evolocumab for primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia: LAPLACE-2; RUTHERFORD-2; GAUSS-2; and DESCARTES. Of these, LAPLACE-2 and GAUSS-2 gave head-to-head evidence for evolocumab compared with ezetimibe, whereas RUTHERFORD-2 and DESCARTES compared evolocumab with placebo only. GAUSS-2 and RUTHERFORD-2 only studied evolocumab in subgroups specified in the scope; people who cannot tolerate statins (defined as people who had tried at least 2 statins, but could not tolerate any dose or increase the dose above the smallest tablet strength because of intolerable muscle-related side effects), and those with heterozygous-familial hypercholesterolaemia respectively.

3.2 All the trials were phase III, double-blind RCTs, including a combined total of 3500 patients who were included only if they had an low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentration equal to or greater than a certain concentration; this was 2.1 mmol/litre in LAPLACE-2, 2.6 mmol/litre in RUTHERFORD-2 and GAUSS-2, and 1.9 mmol/litre in DESCARTES. All patients had background therapy during the trials: moderate- to high-intensity statin therapy (LAPLACE-2), a statin with or without other lipid-lowering therapies (RUTHERFORD-2), non-ezetimibe lipid-lowering therapy (GAUSS-2), or diet alone or in combination with atorvastatin, ezetimibe, or both (DESCARTES). All trials except DESCARTES lasted for 12 weeks; DESCARTES was a long-term study that lasted for 52 weeks.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 11.06.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] this term only
2	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] this term only
3	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Anticholesteremic Agents] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
6	(hypercholesterolem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
7	(hyperlipidemi* or hyperlipidaemi* or hyperlipemi* or hyperlipaemi* or hyperlipoproteinemi* or hyperlipoproteinaemi*):ti,ab,kw
8	(lipid* or cholesterol or lipoprotein* or ldl or apolipoprotein*):ti
9	(dyslipidemi* or dyslipidaemi*):ti
10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or 9
11	#10 Publication Year from 2013 to 2018
12	#11 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.06.2018**

#	Suchfrage
1	Dyslipidemias/therapy[MeSH:noexp] OR Dyslipidemias/drug therapy[MeSH:noexp]
2	Hyperlipidemias/therapy[MeSH:noexp] OR Hyperlipidemias/drug therapy[MeSH:noexp]
3	Hypercholesterolemia/therapy[MeSH Terms]
4	Hyperlipoproteinemia Type II/therapy[MeSH Terms]
5	anticholesteremic agents/therapeutic use[MeSH Terms]
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(((((hypercholesterolemi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hypercholesteremi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
8	(((((hyperlipidemi*[ti]) OR hyperlipidaemi*[ti]) OR hyperlipemi*[ti]) OR hyperlipaemi*[ti]) OR dyslipidemi*[ti]) OR dyslipidaemi*[ti])
9	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
12	(#11) NOT medline[sb]
13	(#6) OR #12

14	(#13) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
15	(#14) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT retracted publication[ptyp]
18	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.06.2018

#	Suchfrage
1	Dyslipidemias[MeSH:noexp]
2	Hyperlipidemias[MeSH:noexp]
3	Hypercholesterolemia[MeSH Terms]
4	Hyperlipoproteinemia Type II[MeSH Terms]
5	anticholesteremic agents/therapeutic use[MeSH Terms]
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(((((hypercholesterolemi*[tiab]) OR hypercholesterolaemi*[tiab]) OR hypercholesteremi*[tiab]) OR hypercholesteraemi*[tiab]) OR hyperlipoproteiniemi*[tiab]) OR hyperlipoproteinaemi*[tiab])
8	(((((hyperlipidemi*[tiab]) OR hyperlipidaemi*[tiab]) OR hyperlipemi*[tiab]) OR hyperlipaemi*[tiab]) OR dyslipidemi*[tiab]) OR dyslipidaemi*[tiab])
9	(((((lipid*[ti]) OR cholesterol[ti]) OR lipoprotein*[ti]) OR ldl[ti]) OR apolipoprotein*[ti])
10	#7 OR #8 OR #9
11	(#10) NOT medline[sb]
12	(#6) OR #11
13	(#12) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
14	(#13) AND ("2013/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **AlHajri L, AlHadhrami A, AlMheiri S, AlMutawa Y, AlHashimi Z.** The efficacy of evolocumab in the management of hyperlipidemia: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(5-6):155-169.
2. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70(2):115.
3. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
4. **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung (DGK), European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS).** Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien [online]. Düsseldorf (GER): DGK; 2016. [Zugriff: 19.06.2018]. (ESC/EAS Pocket Guidelines). URL: [http://leitlinien.dgk.org/files/Dyslipip\\_Netzseite\\_DGK\\_neu.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/Dyslipip_Netzseite_DGK_neu.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 Ordnungsweise 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, vom 04.11.2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2017-11-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1047/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse: Nummer 35a – Evolocumab vom 20. April 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2932/2017-04-20\\_AM-RL-III\\_Evolocumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2932/2017-04-20_AM-RL-III_Evolocumab_BAnz.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 4. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff:

- 18.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Evolocumab vom 9. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_2015-09-15-D-181\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf).
  10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Lomitapid vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2015-06-15-D-169\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_BAnz.pdf).
  11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006, zuletzt geändert am 15. Februar 2018, in Kraft getreten am 12. Mai 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1579/MVV-RL-2018-02-15-iK-2018-05-12-AT-11-05-2018-B6.pdf>.
  12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-47 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 362). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-47\\_Alirocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47); Auftrag A16-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 383). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-16\\_Alirocumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-16_Alirocumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf).
  14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Evolocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-38 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 345). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-38\\_Evolocumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib bei Hypercholesterinämie; Abschlussbericht; Auftrag A10-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 90). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf).
  16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 324). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-23\\_Lomitapid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

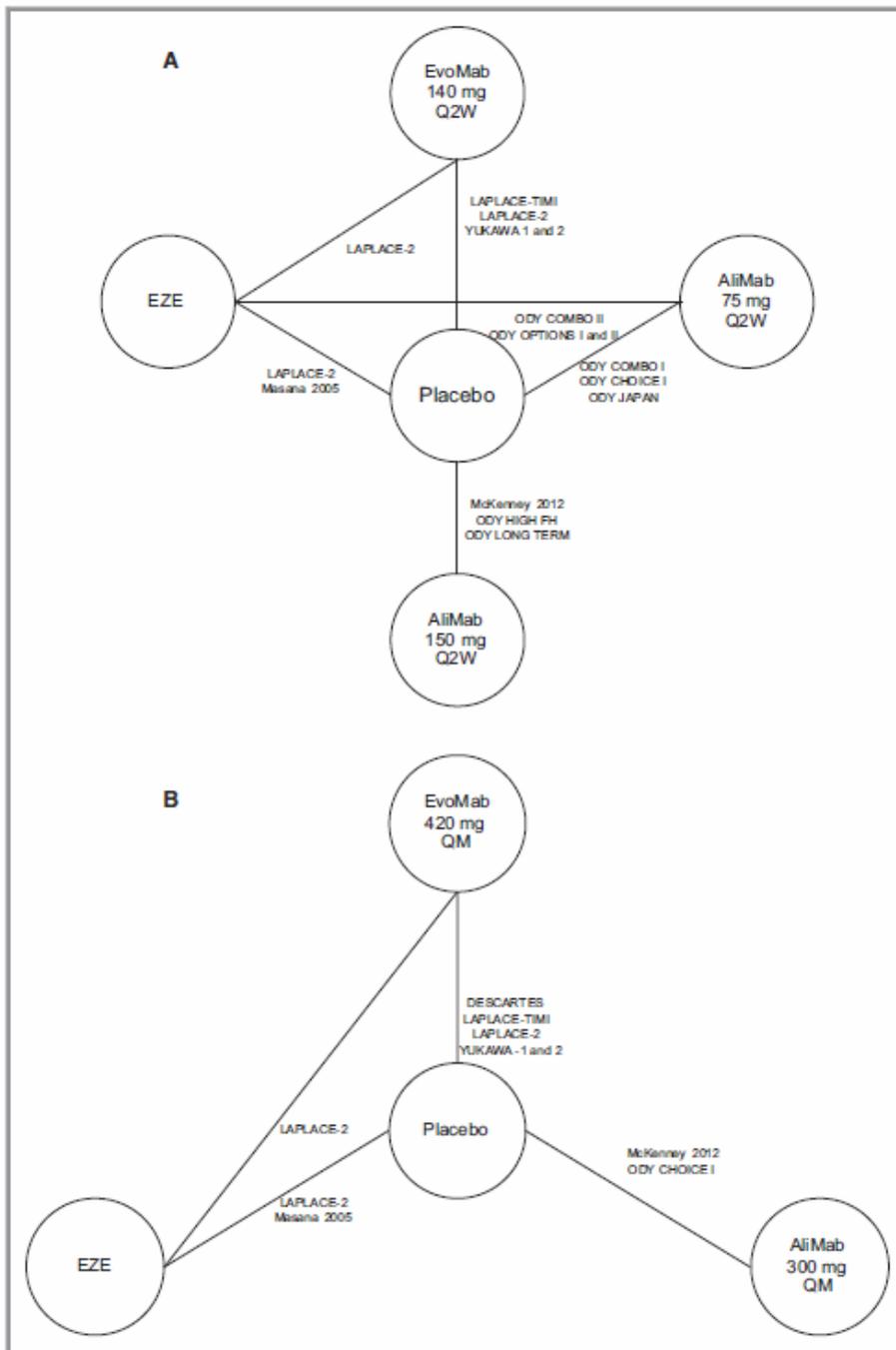
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lomitapid (Addendum zum Auftrag A15-23); Auftrag A15-46 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 18.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 340).  
URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-46\\_Lomitapid\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-23.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-46_Lomitapid_Addendum-zum-Auftrag-A15-23.pdf).
18. **Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al.** National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):129-169.
19. **Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al.** National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-122.e121.
20. **Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
21. **Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, et al.** Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2014;34(9):599-608.
22. **Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al.** Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12).
23. **Li B, Hao PP, Zhang Y, Yin RH, Kong QZ, Cai XJ, et al.** Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody in adults with familial hypercholesterolemia. *Oncotarget* 2017;8(18):30455-30463.
24. **Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al.** Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e001937.
25. **Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al.** The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37(6):536-545.
26. **Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, et al.** Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45(5):546-557.
27. **Ma N, Cui L.** Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:1859-1864.
28. **McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S.** A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(6):641-653q.
29. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 394).

URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-82602910172869>.

30. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 18.06.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 385). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385/resources/ezetimibe-for-treating-primary-heterozygousfamilial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-82602851386309>.
31. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Familial hypercholesterolaemia: identification and management [online]. Last updated: 11.2017. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 18.06.2018]. (Clinical Guideline; Band 71). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-975623384005>.
32. **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al.** Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51.
33. **Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlkecht P, Gartlehner G.** Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(26):445-453.
34. **Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D.** Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7(1):238.
35. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 19.06.2018]. (SIGN publication; Band 149). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>.
36. **Sinning D, Landmesser U.** ESC-Leitlinien 2016 - Dyslipidamien. *Herz* 2016;41(8):671-676.
37. **Squizzato A, Suter MB, Nerone M, Giugliano RP, Dentali F, Maresca AM, et al.** PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12(7):1043-1053.
38. **Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, et al.** Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10).
39. **Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al.** Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.

## Anhang

Abbildung 1: Netzwerk der Metaanalyse von Toth PP et al., 2017 [38].



**Figure 2.** Network of available connections for comparing change in LDL-C. A, Evolocumab 140 mg Q2W (every 2 weeks). B, Evolocumab 420 mg QM (every month). Lines between boxes denote direct comparisons. AliMab indicates alirocumab; EvoMab, evolocumab; EZE, ezetimibe; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ODY, ODYSSEY.