

IQWiG-Berichte – Nr. 362

Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-47
Version: 1.0
Stand: 11.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.11.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-47

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochen Schneider, Uniklinikum des Saarlandes, Homburg

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Anja Schwalm
- Astrid Seidl
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Alirocumab, Hypercholesterinämie, Nutzenbewertung

Keywords: Alirocumab, Hypercholesterolemia, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung A: Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	14
2.4 Fragestellung B: Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	16
2.5 Fragestellung C: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	17
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	18
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	20
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.1)	20
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A bis 4 C).....	20
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	20

2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	22
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	23
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	23
2.7.2.3.2	Studienpool	25
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	26
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	27
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	27
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	27
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	27
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	28
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	28
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	29
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	29
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	29
3	Kosten der Therapie	30
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.2)	30
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	30
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.3).....	36
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten.....	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	39
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	40
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	43
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
5	Literatur	49
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab.....	3
Tabelle 3: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab.....	7
Tabelle 5: Patienten, für die Statine infrage kommen (Fragestellung A) – Gründe für die fehlende Eignung der vom pU eingeschlossenen Studien	10
Tabelle 6: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
Tabelle 7: Patienten mit Statinintoleranz	33
Tabelle 8: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	42
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DaTraV	Datentransparenzverordnung
ESC / EAS	European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
MACE	Major adverse cardiovascular Event
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2015 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät und ggf. anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie 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
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen ^{b,c}	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^c	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: In Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen.

c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie

d: Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden.

LDL: low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen

Der pU identifiziert 8 Studien, die er zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und eine weitere, deren Ergebnisse er lediglich ergänzend darstellt. Alle 9 Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Bei den 8 vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I und OPTIONS II.

Die Studie CHOICE I bezeichnet der pU zwar als Teil des relevanten Studienpools für Fragestellung A, stellt ihre Ergebnisse jedoch nur ergänzend dar.

Die Designs aller dieser Studien enthalten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstehen, da sie nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Diese lassen sich 3 Kategorien zuordnen:

- falsche Population (Patienten haben keine Vorthherapie mit maximal verträglicher Statindosis erhalten) bei 7 der 9 Studien,
- falsche Vergleichstherapie (Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie) bei allen Studien,
- zu kurze Studiendauer (< 1 Jahr) bei 2 der 9 Studien.

Damit liegen für Fragestellung A keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B

Der pU identifiziert 2 Studien, die er in die Nutzenbewertung einschließt. Allerdings zieht er nur die Ergebnisse der Studie ALTERNATIVE für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Die Studie CHOICE II nennt er zwar als Teil des relevanten Studienpools, stellt aber die Ergebnisse nur ergänzend dar.

Beide vom pU identifizierten Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie ALTERNATIVE war eine doppelblinde RCT, in der Patienten mit Statinintoleranz und moderatem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Die

Patienten erhielten zusätzlich zu einer Diät und einer lipidsenkenden Basistherapie (ohne Statine oder Ezetimib) entweder Alirocumab, Ezetimib oder niedrig dosiertes Atorvastatin.

Die Definition der „Statinintoleranz“ war in der Studie ALTERNATIVE offenbar ungeeignet, da die Patienten zum Teil einer Behandlung mit einem Statin zugeordnet wurden. Die Abbruchrate aufgrund von UE entsprach in dem Studienarm mit Atorvastatin-Gabe zudem der im Ezetimib-Arm (jeweils ca. 25 %) und lag somit nicht höher als bei Patienten, die mit einer statinfreien Therapie behandelt wurden. Zudem lag die Studiendauer mit 24 Wochen deutlich unterhalb des erforderlichen Mindestzeitraums von 1 Jahr.

Die Studie CHOICE II war eine doppelblinde RCT, in der 2 Dosisregime von Alirocumab mit Placebo verglichen wurden. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die nicht mit Statinen, gegebenenfalls jedoch mit anderen lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden. Die Patienten mussten ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Nur die Teilpopulation der Patienten mit Statinintoleranz und hohem kardiovaskulärem Risiko erfüllt daher die Einschlusskriterien für Fragestellung B. Auch war wiederum nur für einen Teil der Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA erfüllt. Für diese Teilpopulation hat der pU keine Daten vorgelegt. Die Behandlungsdauer der Studie betrug zudem 24 Wochen und war daher nicht ausreichend lang für die vorliegende Nutzenbewertung.

Damit liegen für Fragestellung B keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung C

Der pU identifiziert eine aus seiner Sicht relevante Studie. Die Studie ESCAPE war eine doppelblinde RCT, in die erwachsene Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen wurden, die sich regelmäßig (alle 1 oder 2 Wochen) einer LDL-Apherese unterzogen. In der Studie wurde Alirocumab + Apherese mit Placebo + Apherese verglichen. Die Studie war laut Aussage des pU zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen und Zwischenergebnisse lagen noch nicht vor. Der pU schloss die Studie ESCAPE zwar als relevant in die Nutzenbewertung ein, stellte jedoch für keinen Endpunkt Ergebnisse dar. Die Studie kann daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Überdies war die Behandlungsdauer in der Studie ESCAPE auf 18 Wochen begrenzt, was bei einer Follow-up-Phase von weiteren 8 Wochen eine Gesamtstudiendauer von deutlich unter einem Jahr ergibt. Somit wäre die Studie auch bei Vorliegen von Ergebnissen nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Damit liegen für Fragestellung C keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für keine der 3 Fragestellungen belegt, da jeweils keine relevanten Studien vorlagen.

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

Tabelle 3: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen ^{a, b}	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
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-Werte nicht erreichen. b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie c: Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: low density lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät und ggf. anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie 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
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergaben sich hieraus 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen ^{b, c}	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^c	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: In Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen. c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [3] d: Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. LDL: low density lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin		

Gemäß Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung (koronare Herzkrankheit [KHK], cerebrovaskuläre Manifestation, periphere arterielle Verschlusskrankheit [pAVK]) oder bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) von der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker ausgenommen [3].

Gemäß Anlage I der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung können LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung (hier nicht zutreffend) oder bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [4].

Der G-BA hat für Fragestellung B eine Monotherapie mit einem anderen Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA argumentiert der pU, dass andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) nicht nur als Mono-, sondern auch als Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen (siehe Abschnitt 2.7.1). Dies ist jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Fragestellung B keine relevanten Studien vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Minstdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der je nach Fragestellung Studien mit einer Minstdauer von 3 (Fragestellung C) oder 6 Monaten (Fragestellungen A und B) einschließt.

2.3 Fragestellung A: Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 06.10.2015)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 14.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 06.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 18.11.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 8 Studien, die er zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und eine weitere, deren Ergebnisse er lediglich ergänzend darstellt. Alle 9 Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Bei den 8 vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) FH I [5], FH II [6], HIGH FH [7], COMBO I [8], COMBO II [9], LONG TERM [10], OPTIONS I [11] und OPTIONS II [12].

Die Studie CHOICE I [13] bezeichnet der pU zwar als Teil des relevanten Studienpools für Fragestellung A, stellt ihre Ergebnisse jedoch nur ergänzend dar. Dies begründet der pU damit, dass die Ergebnisse der Studie bisher nicht publiziert wurden und noch kein abschließender Studienbericht vorliege, sondern nur ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse. Der pU liefert jedoch keine ausreichende Begründung dafür, dass auf dieser Grundlage die Ergebnisse der Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Die Designs aller dieser Studien enthalten einen oder mehrere Aspekte, die einem Einschluss für die Nutzenbewertung entgegenstehen, da sie nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Diese lassen sich 3 Kategorien zuordnen:

- falsche Population (Patienten haben keine Vorthherapie mit maximal verträglicher Statindosis erhalten),
- falsche Vergleichstherapie (Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie),
- zu kurze Studiendauer.

Tabelle 5 zeigt, welche Kriterien in den jeweiligen Studien dazu führten, dass sie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Tabelle 5: Patienten, für die Statine infrage kommen (Fragestellung A) – Gründe für die fehlende Eignung der vom pU eingeschlossenen Studien

Studie	falsche Population	falsche Vergleichstherapie	Studiendauer zu kurz
FH I		●	
FH II		●	
HIGH FH	●	●	
COMBO I	●	●	
COMBO II	●	○ ^b	
LONG TERM	●	●	
OPTIONS I	●	○ ^b	●
OPTIONS II	●	○ ^b	●
CHOICE I ^a	●	●	
a: Der pU schließt diese Studie zunächst in seinen Studienpool ein, stellt sie aber nur ergänzend in Anhang 4-G von Modul 4 A dar.			
b: In den Studien COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II fand in den Kontrollgruppen zwar eine Intensivierung der Therapie statt; ein relevanter Anteil der Patienten war jedoch gar nicht mit einer maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt; die Intensivierung allein stellt in diesen Fällen keine maximal tolerierte lipidsenkende Therapie dar.			

Im Folgenden werden diese Aspekte für die jeweiligen Studien näher beschrieben.

Vorthherapie mit maximal verträglicher Statindosis

Voraussetzung für eine zulassungsgemäße Anwendung von Alirocumab bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie [14]. Daher wurde geprüft, ob dies für die Patienten in den vom pU eingeschlossenen Studien zutraf.

Dabei hat der pU in seinen Studien (außer OPTIONS I und II) Dosiskriterien für die 3 Statine Rosuvastatin, Atorvastatin und Simvastatin festgelegt, bei deren Erreichen er von einer maximal verträglichen Therapie ausgeht:

- Rosuvastatin 20 oder 40 mg/Tag,
- Atorvastatin 40 oder 80 mg/Tag,
- Simvastatin 80 mg/Tag; es wurden nur Patienten eingeschlossen, die diese Dosis seit über einem Jahr erhalten hatten.
- Patienten, die die genannten Statindosen nicht erhalten konnten, sollten mit der Dosis behandelt werden, die der Prüfarzt für sie als angemessen erachtete. Akzeptierte Gründe für eine niedrigere als die genannten Statindosen waren beispielsweise: unerwünschte Ereignisse (UE) bei höherer Dosierung, fortgeschrittenes Alter, niedriger Body-Mass-

Index (BMI), regionale Verschreibungspraxis, lokale Verschreibungsvorschriften, Begleitmedikationen oder Störungen wie z. B. gestörte Glukosetoleranz bzw. erhöhte Nüchtern glukosewerte. In den Erfassungsbögen (Case Report Form) wurden diese Gründe genannt und ausgewertet, sodass in den Studienergebnissen die Anzahl der Patienten ersichtlich ist, die eine niedrigere als die oben definierte Maximaldosis erhalten hatten.

Dieser Definition einer maximal verträglichen Statintherapie wird nicht gefolgt. Insbesondere für Atorvastatin kann die vom pU angegebene Dosisspannweite nicht automatisch als maximal verträgliche Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkung 80 mg/Tag beträgt [15]. 40 mg/Tag entsprechen somit nur der halben maximalen Dosis. Der pU macht in den Studienunterlagen keine Angaben dazu, ob Patienten mit 40 mg/Tag Atorvastatin diese Dosis erhalten haben, weil sie eine höhere Dosis nicht vertrugen oder weil sie bereits die Definition des pU für eine maximal verträgliche Therapie erfüllten. Daher war zumindest unklar, ob diese Patienten die Voraussetzungen für eine zulassungsgemäße Einnahme von Alirocumab erfüllten.

Darüber hinaus können einige der vom pU akzeptierten Gründe gar keine Aussage über die Verträglichkeit liefern.

Dies betrifft insbesondere die Gründe fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI und regionale Verschreibungspraxis / lokale Verschreibungsvorschriften. Diese ergeben sich auch nicht aus den Fachinformationen von Atorvastatin, Simvastatin und Rosuvastatin [15-17].

Dies gilt auch für die Studie COMBO II, die einzige vom pU eingeschlossene Studie, die sowohl eine Laufzeit von mindestens einem Jahr hatte (104 Wochen) als auch einen aktiven Komparator (Ezetimib). Die Patienten der COMBO-II-Studie waren mit einer stabilen Statindosis vorbehandelt und erhielten im Rahmen der Studie zusätzlich zu dieser Basistherapie entweder Alirocumab oder Ezetimib. Laut Angaben des pU hatten die Patienten mit einer maximal verträglichen Statin-Monotherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht. Aus den vorliegenden Daten geht jedoch nicht hervor, dass ein ausreichend großer Anteil der Patienten überhaupt die maximal verträgliche Statindosis vor Studienbeginn erhalten hat. In der Studie COMBO II wurden 23,6 % der Patienten zu Studienbeginn mit einer Tagesdosis von 40 mg/Tag Atorvastatin behandelt. Warum diese Patienten nicht die Höchstdosis von 80 mg/Tag erhalten hatten, wird nicht beschrieben. Weitere 16,5 % der Patienten waren aufgrund regionaler Besonderheiten der Verschreibungspraxis mit einer niedrigen Dosis eines Statins vorbehandelt (weniger als 40 mg Atorvastatin, 20 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin pro Tag). Hinzu kommen Patienten, die aufgrund ihres Alters (1,5 %), BMI (0,1 %) oder anderer nicht näher spezifizierter Gründe (1,8 %) nur eine niedrige Statindosis als Basistherapie erhalten hatten (Doppelzählungen möglich). Somit ist für mindestens 40 % der Patienten in der Studie COMBO II nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren.

Ähnliche Situationen finden sich auch in den Studien HIGH FH, CHOICE I, COMBO I und LONG TERM. Dort betrug der Anteil der Patienten, bei denen nicht nachgewiesen ist, dass sie eine maximal verträgliche Statin-Vorthherapie erhalten hatten, jeweils mindestens 24 %, 31 %, 35 % bzw. 43 %. In den Studien FH I und FH II betrug dieser Anteil jeweils unter 20 %, sodass hier von einer zulassungskonformen Anwendung von Alirocumab für mehr als 80 % der eingeschlossenen Patienten ausgegangen wird. Diese beiden Studien waren aber aus anderen Gründen irrelevant.

In den Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden hingegen nur Patienten eingeschlossen, die die LDL-C-Zielwerte unter einer nicht-maximalen Statindosis nicht erreicht hatten. In der Studie OPTIONS I bedeutete dies, dass die Patienten mit 20 oder 40 mg/Tag Atorvastatin vorbehandelt sein mussten, in der Studie OPTIONS II mit 10 oder 20 mg/Tag Rosuvastatin. Dies entspricht jeweils höchstens der halben zugelassenen Maximaldosis. Andere Statine als Atorvastatin bzw. Rosuvastatin waren in diesen Studien nicht erlaubt. Beide Studien untersuchen daher in Gänze nicht die für Fragestellung B relevante Population.

Vergleichstherapie

In der hier betrachteten Therapiesituation wurde Alirocumab in Kombination mit einer Diät und gegebenenfalls mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten angewendet, die mit einer maximal verträglichen Statindosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichten. Zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population war eine maximal verträgliche medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, waren die Patienten in allen Studien mit einer stabilen Statintherapie vorbehandelt, wobei in den meisten Studien nicht gewährleistet war, dass es sich jeweils um die maximal verträgliche Statindosis handelte. Zusätzlich zu dieser stabilen Basismedikation erhielten die Patienten in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder Alirocumab oder Placebo. Da auch in der Placebogruppe die Dosis der lipidsenkenden Basismedikation nicht angepasst werden durfte, erfolgte in diesen Studien letztlich ein Vergleich von Alirocumab versus Placebo. Für einen adäquaten Vergleich mit einer maximal verträglichen medikamentösen und diätetischen Therapie wäre es erforderlich gewesen, zumindest in der Placebogruppe die Basistherapie patientenindividuell weiter zu optimieren, beispielsweise durch die zusätzliche Gabe eines anderen Lipidsenkers, Dosisanpassungen oder auch den Wechsel auf eine andere lipidsenkende Therapie. In diesen Studien ist deswegen eine adäquate Vergleichstherapie nicht gegeben.

In die Studien wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit Atorvastatin, Simvastatin oder Rosuvastatin behandelt wurden. Andere Statine waren nicht zugelassen. Weiterhin zeigen die Studienunterlagen des pU, dass längst nicht alle eingeschlossenen Patienten zusätzlich zu einem Statin andere Lipidsenker erhalten hatten. Ihr Anteil lag in allen genannten Studien immer unter 70 %, teilweise auch erheblich niedriger. So erhielten beispielsweise nur 26 % der Patienten in der Studie HIGH FH und nur 30 % der Patienten in der Studie LONG TERM

weitere lipidmodifizierende Medikamente. Zwar ist nicht nachgewiesen, dass eine Titrationsstrategie (treat to target), die auf einem individuellen Cholesterinwert als Schwelle für eine Behandlungsindikation mit Lipidsenkern und einem therapeutischen Zielwert für das LDL-Cholesterin basiert, hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte einen Vorteil gegenüber einer fixen Statinstandarddosis (fire and forget) bietet [18]. In den vorliegenden Studien wird jedoch eine Titrationsstrategie verfolgt, da dort Patienten eingeschlossen wurden, die die LDL-C-Zielwerte mit ihrer bestehenden lipidsenkenden Therapie nicht erreicht haben und in den Interventionsarmen sowie den aktiven Kontrollarmen das Erreichen der Zielwerte angestrebt wird.

Auch die Fragestellung A bildet dieses Konzept ab. Somit müsste auch im Vergleichsarm eine patientenindividuelle Optimierung der Therapie möglich gewesen sein, da mit der bestehenden Basistherapie offensichtlich LDL-Schwellenwerte überschritten wurden. Somit liegt in den oben genannten Studien kein für die Fragestellung adäquater Vergleich vor.

Eine etwas andere Situation liegt in den Studien COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II vor.

Im Kontrollarm der Studie COMBO II erfolgte eine Eskalation der Vortherapie durch die Gabe von Ezetimib. Ein relevanter Anteil der Patienten dieser Studien war jedoch nicht mit einer maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt und eine weitere Eskalation der Statindosis war nicht erlaubt. Daher kann auch in der Kombination mit Ezetimib nicht von einer maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie gesprochen werden, wie es die Festlegung des G-BA für diese Therapiesituation verlangt. Damit ist auch in der Studie COMBO II die Vergleichstherapie nicht adäquat.

In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden jeweils 2 Strata von Patienten nach der Dosis ihrer Statin-Vortherapie eingeschlossen: In der Studie OPTIONS I Patienten, die mit 20 mg oder 40 mg Atorvastatin vorbehandelt waren, in der Studie OPTIONS II Patienten, die mit 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin vorbehandelt waren. Diese wurden jeweils zu folgenden Behandlungen randomisiert: Alirocumab + Statinbasistherapie, Ezetimib + Statinbasistherapie, Wechsel auf Rosuvastatin (OPTIONS I, nur Patienten mit 40 mg Atorvastatin) oder Verdopplung der bisherigen Statindosis (siehe Modul 4 A des Dossiers, Seite 86 bis 88).

Für die Arme „Verdopplung der bisherigen Statindosis“ bedeutet dies, dass Patienten, die mit 40 mg Atorvastatin beziehungsweise 20 mg Rosuvastatin vorbehandelt waren, eine maximale Statindosis gemäß Zulassung erhielten (80 mg Atorvastatin beziehungsweise 40 mg Rosuvastatin). Da diese Patienten aber nicht mit einer maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt wurden, bleibt auch bei ihnen unklar, ob die alleinige Dosis Eskalation auf die maximale Statindosis einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie entspricht. Für die Ezetimib-Arme der Studien OPTIONS I und II gilt das für die Studie COMBO II gesagte.

Zudem weist dieses Vorgehen nochmals darauf hin, dass die Patientenpopulationen dieser beiden Studien nicht der Fragestellung entsprechen, da bei Vorbehandlung mit einer maximal verträglichen Statintherapie eine Verdopplung der Statindosis nicht möglich ist.

Studiendauer

Da es sich bei Alirocumab um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt, die insbesondere zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt wird, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die Studien OPTIONS I und OPTIONS II sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da ihre Studiendauer nur insgesamt 32 Wochen bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen betrug. Beide Studien waren bereits aus anderen Gründen für Fragestellung A der Nutzenbewertung irrelevant (falsche Population).

Die übrigen vom pU eingeschlossenen Studien hatten jeweils eine Dauer von mehr als einem Jahr (Behandlung und Nachbeobachtung).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine als Therapie infrage kommen, und die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Alirocumab ableitet. Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen basiert dabei im Wesentlichen auf Endpunkten zur Änderung des LDL-C-Wertes über einen Zeitraum von 24 Wochen. Er zieht außerdem eine selektive und potenziell ergebnisgesteuerte post-hoc-Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse aus einer der von ihm eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung B: Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 06.10.2015)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 14.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 06.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 18.11.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 Studien, die er in die Nutzenbewertung einschließt. Allerdings zieht er nur die Ergebnisse der Studie ALTERNATIVE [19] für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Die Studie CHOICE II [20] nennt er zwar als Teil des relevanten Studienpools, stellt aber die Ergebnisse nur ergänzend dar.

Beide vom pU identifizierten Studien sind für die Fragestellung B der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Studie ALTERNATIVE

Die Studie ALTERNATIVE war eine doppelblinde RCT, in der Patienten mit Statinintoleranz und moderatem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer Diät und einer lipidsenkenden Basistherapie (ohne Statine oder Ezetimib) entweder Alirocumab, Ezetimib oder niedrig dosiertes Atorvastatin. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, gefolgt von einer achtwöchigen Nachbeobachtungsphase. Danach konnten die Patienten an einer offenen, einarmigen Extensionsstudie von 172 Wochen mit Alirocumab-Behandlung teilnehmen.

Die Definition der „Statinintoleranz“ war in der Studie ALTERNATIVE offenbar ungeeignet, da die Patienten zum Teil einer Behandlung mit einem Statin zugeordnet wurden. Die Abbruchrate aufgrund von UE entsprach in dem Studienarm mit Atorvastatin-Gabe zudem der im Ezetimib-Arm (jeweils ca. 25 %) und lag somit nicht höher als bei Patienten, die mit einer statinfreien Therapie behandelt wurden.

Zudem lag die Studiendauer mit 24 Wochen deutlich unterhalb des erforderlichen Mindestzeitraums von 1 Jahr.

Studie CHOICE II

Die Studie CHOICE II war eine doppelblinde RCT, in der 2 Dosisregime von Alirocumab mit Placebo verglichen wurden. Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die nicht mit Statinen, ggf. jedoch mit anderen lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden. Die Patienten mussten ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Nur die Teilpopulation der Patienten mit Statintoleranz und hohem kardiovaskulärem Risiko erfüllt daher die Einschlusskriterien für Fragestellung. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen (Gesamtstudiendauer: 35 Wochen). Daran schloss sich eine optionale offene Weiterbehandlung mit Alirocumab über 3 Jahre an, die nach Angaben des pU derzeit noch läuft. Eine Anpassung der lipidsenkenden Basismedikation erfolgte nur in Ausnahmefällen (erlaubt waren Ezetimib oder Fenofibrat). Alirocumab oder Placebo wurde zusätzlich zur bestehenden lipidsenkenden Therapie verabreicht. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie laut Festlegung des G-BA aus einem Lipidsenker in Monotherapie bestehen soll, sind von den statintoleranten Patienten wiederum nur diejenigen für die Nutzenbewertung relevant, die zusätzlich zu Placebo auch einen Lipidsenker in Monotherapie (Ezetimib oder Fenofibrat) erhalten haben. Für diese Teilpopulation legt der pU jedoch keine Daten vor.

Zudem lag die Dauer der randomisierten Phase deutlich unter einem Jahr, so dass die für die vorliegende Bewertung festgelegte Mindeststudiendauer nicht erfüllt ist. Die Studie CHOICE II ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine als Therapie aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht infrage kommen, hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diese Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib ableitet. Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen basiert dabei ausschließlich auf Endpunkten zur Änderung des LDL-C-Wertes über einen Zeitraum von 24 Wochen.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Fragestellung C: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alirocumab (Stand zum 06.10.2015)
- bibliografische Recherche zu Alirocumab (letzte Suche am 14.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 06.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alirocumab (letzte Suche am 18.11.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU eine aus seiner Sicht relevante Studie. Die Studie ESCAPE [21] war eine doppelblinde RCT, in die erwachsene Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschlossen wurden, die sich regelmäßig (alle 1 oder 2 Wochen) einer LDL-Apherese unterzogen. In der Studie wurde Alirocumab + Apherese mit Placebo + Apherese verglichen. Die Studie war laut Aussage des pU zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen und Zwischenergebnisse lagen noch nicht vor. Der pU schloss die Studie ESCAPE zwar als relevant in die Nutzenbewertung ein, stellte jedoch für keinen Endpunkt Ergebnisse dar. Die Studie kann daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Überdies war die Behandlungsdauer in der Studie ESCAPE auf 18 Wochen begrenzt, was bei einer Follow-up-Phase von weiteren 8 Wochen eine Gesamtstudiendauer von deutlich unter einem Jahr ergibt. Somit wäre die Studie auch bei Vorliegen von Ergebnissen nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Damit liegen für Fragestellung C keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab bei Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, hat der pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für diese Patienten daher nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der angibt, zum jetzigen Zeitpunkt keine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeben zu können, aber einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber LDL-Apherese bei Vorliegen der Ergebnisse der Studie ESCAPE erwartet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab.

Tabelle 6: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen ^{a, b}	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
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-Werte nicht erreichen. b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [3] c: Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: low density lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist für keine der 3 Fragestellungen belegt, da jeweils keine relevanten Studien vorlagen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser sieht für Fragestellung A einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Fragestellung B einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen; für Fragestellung C macht er keine Angaben zum Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A bis 3 C (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie folgende Vergleichstherapien:

- Für Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine infrage kommen: maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung (Fragestellung A der vorliegenden Nutzenbewertung),
- Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt: anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie (Fragestellung B der vorliegenden Nutzenbewertung),
- Für Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen, Fragestellung C der vorliegenden Nutzenbewertung).

Der pU folgt damit grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Für Fragestellung B argumentiert der pU, dass die Beschränkung auf eine Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sinnvoll sei und abweichend von der Festlegung des G-BA auch Kombinationstherapien infrage kämen. Dennoch folgt er der Festlegung des G-BA und benennt in Modul 4 B des Dossiers andere Lipidsenker in Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die anderen beiden Patientengruppen entsprechen der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A bis 4 C)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A bis 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU stellt auf Grundlage der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA die folgenden 3 Fragestellungen auf, die jeweils ein Bewertungsmodul (A, B, oder C) des Dossiers einnehmen:

- Fragestellung A: Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer Statintherapie mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien im Vergleich zur einer maximal tolerierten lipidmodifizierenden Therapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und für die Statine infrage kommen,
- Fragestellung B: Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien im Vergleich zu anderen Lipidsenkern als Monotherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und einer Statinintoleranz,
- Fragestellung C: Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät und einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung im Vergleich zu LDL-Apherese bei der Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Die Beurteilung des Zusatznutzens soll für alle 3 Fragestellungen anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) erfolgen.

Den Fragestellungen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Vergleichstherapie

Bei Fragestellung B gibt der pU an, den Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Lipidsenkern als Monotherapie zu bewerten, und folgt damit abweichend von seiner Argumentation in Modul 3 B, Abschnitt 3.1, Kombinationstherapien seien die angemessenere Vergleichstherapie, den Festlegungen des G-BA.

Bei der Auflistung der Einschlusskriterien für diese Fragestellung werden dann wiederum andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie oder in Kombination genannt. Wie in Abschnitt 2.7.1 dargestellt, ist die abweichende Argumentation des pU für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz und wird daher nicht weiter kommentiert.

Studientyp

Der pU legt in seinen Einschlusskriterien für die Fragestellungen A und B fest, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien heranzuziehen. Der Einschränkung auf doppelblinde

Studien wird nicht gefolgt. Die Verwendung von Daten aus nicht oder einfach verblindeten Studien führt unter Umständen zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dies steht aber einer Nutzenbewertung nicht grundsätzlich im Wege. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich RCT unabhängig von ihrer Verblindung eingeschlossen.

Studiendauer

Der pU legt die Mindeststudiendauer für die Fragestellungen A und B auf 6 Monate und für Fragestellung C auf 3 Monate fest. Für Fragestellung A und B begründet der pU dies damit, dass es sich bei Hypercholesterinämie um eine chronische Erkrankung mit einer dauerhaften Medikation handle. Für Fragestellung C zitiert der pU zur Begründung die Leitlinie der EMA zu Arzneimitteln für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen [22], der zufolge eine Studiendauer von 3 bis 12 Monaten, abhängig von der Zielsetzung, ausreichend sei. Dazu ist anzumerken, dass in der Leitlinie eine kurze Mindeststudiendauer von 3 Monaten nur für die Untersuchung von Medikamenten mit bekanntem Wirkmechanismus als ausreichend angesehen wird; für Medikamente mit anderen Wirkmechanismen ist hingegen eine Studiendauer von 12 Monaten zu bevorzugen. Abweichend von den Festlegungen des pU wird daher in der vorliegenden Bewertung für alle 3 Fragestellungen eine Mindeststudien-dauer von 12 Monaten festgelegt. Dieses Vorgehen entspricht auch den Festlegungen der Dossierbewertungen zu Lomitapid [23] und Evolocumab [24], die ebenfalls zur Lipidsenkung eingesetzt werden.

Diese Festlegung wird auch nicht durch das weitere Argument des pU infrage gestellt, dass eine Studiendauer von 18 Wochen für die Zielsetzung der Reduktion der LDL-Apherese-Frequenz gemäß Beratung des G-BA ausreichend sei. Auch in dieser Therapiesituation handelt es sich um die dauerhafte Therapie einer chronischen Erkrankung, sodass insbesondere die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wie auch die Beobachtung von Nebenwirkungen wichtige Endpunkte darstellen, für deren Bewertung 18 Wochen als nicht ausreichend angesehen werden. Daher ist auch in der LDL-Apherese-Population für die Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten erforderlich.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A bis 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab keine geeigneten Daten vorlagen (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.1 und 2.5.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienlisten des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderten Recherchen in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs für alle 3 Fragestellungen durch.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderten Suchen in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs für alle 3 Fragestellungen durch.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Studienselektion

Fragestellung A

Der pU schließt insgesamt 9 RCT in den Studienpool zur Bearbeitung von Fragestellung A ein. Von diesen zieht er jedoch nur 8 zur Ableitung des Zusatznutzens heran (FH I, FH II, HIGH FH, LONG TERM, COMBO I, COMBO II; OPTIONS I und OPTIONS II). Die Ergebnisse einer Teilpopulation einer weiteren Studie (CHOICE I) stellt er hingegen nur ergänzend dar. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht er diese Ergebnisse nicht heran. Dies begründet er damit, dass für diese Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch kein abschließender Studienbericht vorgelegen habe, sondern nur ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse. Zudem sei die Studie bisher nicht publiziert.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Auch ein vorläufiger Studienbericht kann relevante Informationen zum Zusatznutzen des Arzneimittels enthalten, zumal der pU in diesem Fall sogar Daten in Modul 4 A des Dossiers darstellt. Sofern die Daten der Studie CHOICE I aus Sicht des pU relevant waren, hätten sie zusammen mit den Daten der anderen vom pU

eingeschlossenen Studien in Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.1.3 des Dossiers dargestellt werden müssen. Allerdings war die Studie aus anderen Gründen nicht relevant für die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), daher hat das Vorgehen des pU in diesem Fall keine Konsequenz für die Ableitung des Zusatznutzens.

Fragestellung B

Der pU schließt 2 RCT in seinen Studienpool zur Bearbeitung von Fragestellung B ein (ALTERNATIVE und CHOICE II). Er zieht jedoch nur die Studie ALTERNATIVE zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Der pU beschreibt, dass er die Ergebnisse von CHOICE II nicht zur Bewertung heranziehen könne, weil die Studie zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch lief und nur Ergebnisse einer Zwischenauswertung vom Oktober 2014 in Form eines Kurzberichts vorlägen. Dieser Kurzbericht enthalte Ergebnisse zum primären Endpunkt und zu Sicherheitsdaten. Auf dieser Basis sei jedoch eine Auswertung der relevanten Teilpopulation nicht möglich. Aus den Angaben des pU wird jedoch nicht deutlich, ob es ihm möglich gewesen wäre, Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorzulegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Da die Studiendauer von CHOICE II deutlich unter einem Jahr lag (randomisierte Phase), war die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Das Vorgehen des pU hat daher keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung.

In der Liste der Studien, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, nennt der pU außerdem die Studie CHOICE I [13]. Diese schließt er nicht in die Nutzenbewertung ein, da sie nicht der relevanten Patientenpopulation entspreche. In einer Fußnote hierzu erläutert er, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein abschließender Studienbericht, sondern ebenfalls nur ein Kurzbericht (Key Results Memo) vorgelegen habe. Die Studienpopulation habe zu einem Drittel aus Patienten ohne begleitende Statintherapie bestanden. Auf Basis des Kurzberichts könne nicht abgeleitet werden, wie hoch der Anteil statinintoleranter Patienten in dieser Gruppe war und es lägen auch keine Auswertungen für diese Teilpopulation vor. Auswertungen zu dieser Teilpopulation wären jedoch für Fragestellung B relevant. Nach Angaben des pU war er zwar als Sponsor an der Studie beteiligt, aber nicht Hauptsponsor.

Die Teilpopulation der Patienten ohne begleitende Statintherapie war nur zum Teil mit anderen Lipidsenkern vorbehandelt. Laut Studienprotokoll erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie entweder Alirocumab (2 Studienarme mit unterschiedlicher Dosierung) oder Placebo. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind daher nur die Patienten relevant, die begleitend einen anderen Lipidsenker erhielten, da nur für diese die zweckmäßige Vergleichstherapie (anderer Lipidsenker in Monotherapie) umgesetzt ist. Dem Kurzbericht ist zu entnehmen, dass dies auf 5 Patienten (13,5 %) im relevanten Alirocumabarm und 20 Patienten (27,4 %) im Placeboarm zutrifft. Aus dem Kurzbericht geht aber nicht hervor, wie viele dieser Patienten statinintolerant waren und wie viele ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, sodass die Anzahl der relevanten Patienten vermutlich

noch niedriger liegt. Eine Auswertung der Daten für diese (nochmals verringerte) Population würde vermutlich keine relevante Aussage für die Bewertung von Fragestellung B ermöglichen.

Fragestellung C

Für Fragestellung C zeigten sich keine Mängel bei der Studiensélection.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist abgesehen von den beschriebenen Mängeln bei der Studiensélection geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse für alle 3 Fragestellungen sicherzustellen.

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

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A bis 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung A: Patienten, für die Statine infrage kommen

Der pU schließt für Fragestellung A 8 RCT ein. Es handelt sich dabei um die Studien FH I, FH II, HIGH FH, LONG TERM, COMBO I, COMBO II, OPTIONS I und OPTIONS II. Außerdem stellt er ergänzend Ergebnisse für eine Teilpopulation der Studie CHOICE I dar (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Es handelte bei allen Studien um RCT, in denen Patienten, die mit einer stabilen Statindosis (mit oder ohne weitere lipidsenkende Therapie) vorbehandelt waren, zusätzlich entweder Alirocumab oder Ezetimib (COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II) bzw. Alirocumab oder Placebo (alle anderen Studien) erhielten.

Alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien waren für die Nutzenbewertung nicht relevant, da in allen Fällen wenigstens einer der folgenden Ausschlussgründe gegeben war:

- Die Vortherapie der Patienten erfüllte nicht den gemäß Fachinformation erforderlichen Anspruch einer maximal verträglichen Statintherapie [14],
- die Vergleichstherapie der Studie war für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet und/oder
- die Studiendauer betrug weniger als 1 Jahr.

Eine ausführliche Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien und die Begründung, weshalb sie als nicht relevant angesehen werden, befindet sich in Abschnitt 2.3.1.

Fragestellung B: Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt

Der pU schließt für Fragestellung B die Studie ALTERNATIVE in die Bewertung ein und nennt außerdem die Studie CHOICE II, für die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aber lediglich ein Kurzbericht der wichtigsten Ergebnisse vorlag (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Beide Studien waren RCT, in denen Patienten mit Statintoleranz zusätzlich zu einer Diät und eventuell einer lipidsenkenden Therapie (ohne Statine und Ezetimib) entweder Alirocumab oder Ezetimib (ALTERNATIVE) bzw. Alirocumab oder Placebo (CHOICE II) erhielten.

Beide Studien sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Eine ausführliche Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien und die Begründung, weshalb sie als nicht relevant angesehen werden, befinden sich in Abschnitt 2.4.1.

Fragestellung C: Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Der pU schließt für Fragestellung C die Studie ESCAPE in die Bewertung ein. Dabei handelt es sich um eine RCT, in der Alirocumab + LDL-Apherese mit Placebo + LDL-Apherese verglichen wird. Die Studie war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen und im Dossier liegen auch keine Zwischenauswertungen vor. Der pU stellt in Modul 4 C des Dossiers keine Ergebnisse dieser Studie dar.

Die Studie war auch darüber hinaus nicht für die Nutzenbewertung relevant, da die Studiendauer lediglich 28 Wochen betrug und damit deutlich unter der geforderten Dauer von 1 Jahr lag (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.1 und 2.5.1). Die Ausführungen des pU in Modul 4 A bis 4 C des Dossiers zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die vorgelegten Daten sind bei allen 3 Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.1 und 2.5.1). Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise wird daher nicht kommentiert.

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

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

Fragestellung A

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen, basiert auf insgesamt 8 Studien (siehe Abschnitt 2.3.1). Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da für die Beantwortung von Fragestellung A keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Zur Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU ist anzumerken, dass diese im Wesentlichen auf Vorteilen bei Endpunkten zur Änderung des LDL-C-Wertes basiert. Zudem gibt der pU an, dass Alirocumab gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führe. Diese Aussage beruht auf der selektiven post-hoc Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse, erhoben als „major adverse cardiovascular

events“ (MACE) in der Studie LONG TERM. Der pU beschreibt selbst das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch und stuft den Aspekt „ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ als unklar ein. Kardiovaskuläre Ereignisse (als MACE oder auch in anderen Operationalisierungen) wurden auch in den übrigen vom pU eingeschlossenen Studien erhoben, aber vom pU im Dossier nicht ausgewertet. Der pU begründet dies in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers damit, dass in diesen Studien nur sehr wenige kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten seien und eine post-hoc-Auswertung der Studien hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Hinblick auf die geringe statistische Power und Aussagekraft einer solchen Analyse nicht sinnvoll sei. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, vielmehr handelt es sich im Dossier um eine hoch selektive Berichterstattung zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Fragestellung B

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patienten, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen, basiert auf den Ergebnissen der Studie ALTERNATIVE. Der pU leitet aus den Ergebnissen dieser Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da für die Beantwortung von Fragestellung B keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.4.1 zu entnehmen.

Fragestellung C

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Alirocumab bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, basiert auf der Studie ESCAPE. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut Angaben des pU noch keine Daten zu dieser Studie vorlagen, kann der pU auch keine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeben.

Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Studie ESCAPE bereits aufgrund ihres Designs für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alirocumab eingesetzt.

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A bis 4 C (jeweils Abschnitt 4.5.4 in Verbindung mit Abschnitt 4.2.5.2), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Es handelt sich dabei um Endpunkte, die auf der Änderung des LDL-C-Werts basieren. Da die vom pU eingeschlossenen Studien jedoch sämtlich für die Nutzenbewertung nicht relevant sind, werden die Angaben zu Surrogatendpunkten nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Anlehnung an die Fachinformation von Alirocumab [14].

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 Statindosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen oder
- die eine Statin-Unverträglichkeit oder -kontraindikation aufweisen [14].

Die Zielpopulation wird unterteilt in (siehe Abschnitt 2.2):

- Patienten, für die Statine infrage kommen (Fragestellung A),
- Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt (Fragestellung B) und
- Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind (Fragestellung C).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf für Patienten mit einer ausgeprägten Form der Dyslipidämie, die mit maximal verträglicher Statintherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen bzw. für eine Statintherapie nicht infrage kommen oder bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Der pU beschreibt, dass Alirocumab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Senkung und des günstigen Nebenwirkungsprofils eine therapeutische Verbesserung sowie eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden Therapiespektrums bei den beschriebenen Patientengruppen darstellt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Fragestellung A

Der pU legt zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten für Fragestellung A folgende Kriterien zur Selektion der Patienten fest:

- 1) Der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- 2) Der Patient wird mindestens mit der maximal verträglichen Statintherapie behandelt.
- 3) Der Patient erreicht seine LDL-C-Zielwerte (in Abhängigkeit seines kardiovaskulären Risikos) nicht.

Zu allen 3 Kriterien stellt der pU verschiedene Studien aus einer unsystematischen Literaturrecherche vor. Er zieht die Daten aus den recherchierten Studien jedoch nicht zur weiteren Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten heran. Er begründet dies damit, dass die recherchierten Daten aus verschiedenen, voneinander unabhängigen Quellen stammen und daher nicht für die Schätzung kombiniert verwendet werden können.

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation legt der pU eine Datenbankstudie auf Basis der Daten des IMS Disease Analyzers vor. Dabei wurden 1205 Praxen mit 1505 Ärzten, sowohl Allgemeinmediziner als auch Fachärzte, aus einem Panel von 2500 Praxen ausgewählt. Die Stichprobe umfasst laut pU 199 721 Patienten mit gesicherter Diagnose (ICD-10: E78-Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien). Der Beobachtungszeitraum war vom 01.05.2014 bis 30.04.2015.

Der pU rechnet die Ergebnisse der IMS-Analyse (auf Basis der 1505 in der Stichprobe eingeschlossenen Ärzte) auf eine Grundgesamtheit von 53 703 Ärzten der entsprechenden Fachrichtungen in Deutschland hoch. Zusätzlich nimmt der pU an, dass 18,6 % der Patienten in den ausgewählten Fachgruppen innerhalb eines Jahres ein oder mehrmals wechseln. Somit verwendet der pU für seine Hochrechnung insgesamt einen Faktor von 29 (Rechenweg: $53\,703 / 1505 = 35,7$; Ärztehopping: $18,6\% \text{ von } 35,7 = 6,6$; $35,7 - 6,6 = \text{Hochrechnungsfaktor von } 29,1$).

Dabei geht er im Einzelnen in folgenden Schritten vor:

Kriterium 1 (Diagnose im Anwendungsgebiet)

Im ersten Schritt schließt der pU erwachsene, gesetzlich versicherte Patienten mit Hypercholesterinämie gemäß Anwendungsgebiet von Alirocumab (gesicherte ICD-Diagnose: E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9) ein (195 185 Patienten der Stichprobe, hochgerechnet 5 660 365 GKV-Patienten). Patienten mit anderen Fettstoffwechselstörungen (ICD-Codes: E78.1, E78.3, E78.6) wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Im Weiteren differenziert der pU entsprechend der Angaben der Leitlinie der European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC / EAS) [25] zur Beurteilung der LDL-Zielwerterreichung zwischen

- Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (manifeste koronare Herzkrankheit [KHK] oder kardiovaskuläres Ereignis in der Anamnese) und / oder Risikoäquivalent (ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes, Niereninsuffizienz) und
- Patienten ohne KHK-Diagnose und ohne Risikoäquivalent (3 106 741 Patienten). Der pU nimmt an, dass in dieser Gruppe auch Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind, die im Weiteren über die Statinverordnungen identifiziert werden.

Kriterium 2 (Maximal verträgliche Statintherapie)

Aus der Gruppe der Patienten mit Hypercholesterinämie, die ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wurden diejenigen Patienten selektiert, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie mit oder ohne gleichzeitige Gabe anderer Lipidsenker behandelt werden. Als Selektionskriterium in der Studie wurde die Behandlung wie folgt definiert: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg pro Tag, Atorvastatin 40 mg oder 80 mg pro Tag oder Simvastatin 80 mg pro Tag, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern. Nach Hochrechnung beziffert der pU die GKV-Patienten mit maximal verträglicher Statintherapie mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko mit 216 721 bzw. 105 009.

Kriterium 3 (Erreichen der LDL-C-Zielwerte)

Der pU richtet sich bei diesem Selektionskriterium nach der ESC / EAS-Leitlinie [25], die beschreibt, dass Patienten mit Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl und Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl erreichen sollten. Somit schließt der pU bei Kriterium 3 nur Patienten mit sehr hohem bzw. hohem kardiovaskulären Risiko ein, deren letzter dokumentierter LDL-C-Wert > 70 mg/dl bzw. > 100 mg/dl war und beziffert die Anzahl der GKV-Patienten nach Hochrechnung mit 193 577 bzw. 75 685.

Da die LDL-C-Werte nur für einen Teil der Patienten in der Datenbank verfügbar sind, verwendet der pU in diesem Rechenschritt den Faktor 51 für die Hochrechnung (Rechenweg: 56,8 % der Studienpopulation hat einen dokumentierten LDL-C-Wert: $1 / 0,568 = 1,760$; $29 \times 1,760 = 51,05$).

Durch Addition der beiden Patientengruppen beziffert der pU für Fragestellung A (Patienten, für die Statine infrage kommen) die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit insgesamt 269 262.

Fragestellung B

Die Berechnung der Zielpopulation beruht auf den Ergebnissen einer Pilotstudie, die der pU in Auftrag gegeben hat [26]. In dieser wurden anhand von Routinedaten einer regionalen Krankenkasse (Versichertenstichprobe AOK Hessen / KV Hessen) verschiedene Kriterien zur Operationalisierung der Statinintoleranz untersucht [26]. Die Pilotstudie bildet die Grundlage

für eine geplante „Hauptstudie“, die auf Basis bundesweiter kassenartenübergreifender Daten (Datentransparenzverordnung (DaTraV)-Daten nach § 303a-e, SGB V) durchgeführt werden soll, deren Ergebnisse aber zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Die Basispopulation bilden erwachsene Patienten mit erstmaliger Statinverordnung der Jahre 2006 bis 2010, die keine Myopathiediagnose in den vorangegangenen 3 Jahren aufwiesen. Die Ergebnisse der Versichertenstichprobe wurden auf die GKV-Bevölkerung des Jahres 2008 (18 Jahre und älter) hochgerechnet [26].

Im Weiteren beschreibt der pU 3 Kriterien, welche jeweils auf das Vorliegen einer Statinintoleranz hinweisen können:

- 1) Statinwechsel: Patienten der Basispopulation, die mindestens einen Statinwechsel im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren aufzeigen
- 2) Abbruch Statintherapie: Patienten der Basispopulation, die einen Abbruch der Statintherapie im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren aufzeigen
- 3) Erstmaliges Auftreten Statin-assoziiierter Myopathie: Patienten, bei denen erstmalig eine Diagnose für eine Myopathie (ICD-Codes: G72.0, G72.8, G72.9, M60.8, M60.9, M79.1) ohne entsprechende Diagnose in den 3 vorangegangenen Jahren dokumentiert wurde

Um Patienten mit einer Statinintoleranz zu identifizieren, werden diese Kriterien im Weiteren kombiniert:

Tabelle 7: Patienten mit Statinintoleranz

Kombination der Kriterien	Anzahl (Hochrechnung auf GKV-Bevölkerung ≥ 18 Jahre) [95 %-KI]
Kriterium 1 und 3: Statinwechsel und erstmaliges Auftreten Statin-assoziierte Myopathie	5 892 [3441; 8342]
Kriterium 2 und 3: Abbruch Statintherapie und erstmaliges Auftreten Statin-assoziierte Myopathie	36 354 [30 041; 42 666]
Kriterium 1 und 2: Statinwechsel und Abbruch Statintherapie	59 083 [51 193; 67 030]
Kriterium 1, 2 und 3: Statinwechsel und Abbruch Statintherapie und erstmaliges Auftreten Statin-assoziierte Myopathie	1746 [407; 3026]

Für die Berechnung der Zielpopulation der Fragestellung B (Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt) berücksichtigt der pU nur die 1746 Patienten, die alle 3 Kriterien erfüllen. Jeder dieser Patienten hat (somit) eine Statinbehandlung begonnen, mindestens einen Wechsel der Statintherapie vollzogen und die Behandlung mit dem zweiten Statin im

Beobachtungszeitraum von 2 Jahren abgebrochen. Zudem wurde bei diesen Patienten in dieser Zeit erstmalig eine Myopathie diagnostiziert. Myopathien, die nach Beendigung der Statintherapie auftraten, wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Fragestellung C

Der pU nennt auf Grundlage der aktuellen Richtlinie des G-BA: „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ [4] zur Regelung der LDL-Apherese folgende Kriterien für Patienten der Zielpopulation:

- 1) Der Patient hat eine primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie.
- 2) Der Patient weist über 12 Monate eine Behandlung mit einer maximal verträglichen lipidsenkenden Therapie nach und erreicht seine LDL-C-Ziele nicht.

Zur Ermittlung einer Untergrenze für die GKV-Zielpopulation schätzt der pU die Patientenzahl anhand der Anzahl der in Deutschland mit LDL-Apherese behandelten Patienten. Der pU nimmt dabei an, dass die mit LDL-Apherese behandelten Patienten beide Kriterien erfüllen. Hierzu zieht der pU den Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2014 heran, wo alle beantragten und genehmigten LDL-Apheresen (Neuanträge und Folgeanträge) für die schwere Hypercholesterinämie verzeichnet sind [27].

Zur Berechnung der Obergrenze nimmt der pU eine Unsicherheit dieser Datenquelle von 10 % an, ohne eine Quellen für diese Annahme anzugeben.

So berechnet der pU für Fragestellung C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) eine Spanne von 1221 bis 1343 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Diese Zahl stellt nach Ansicht des pU eine deutliche Unterschätzung der gesamten GKV-Zielpopulation für Fragestellung C dar, da therapierefraktäre Patienten, für die eine Apherese-Behandlung potenziell indiziert aber noch nicht erfolgt ist, unberücksichtigt bleiben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten, die zudem heterogen sind, ist es nachvollziehbar, dass sich der pU für Fragestellung A und B auf einen kommerziellen Datensatz bzw. auf Routinedaten von Krankenkassen stützt. Insbesondere für die einzelnen Patientengruppen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe öffentlich zugänglicher Daten die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln. Da Daten aus kommerziellen Datensätzen nicht öffentlich zugänglich sind, wären jedoch grobe Plausibilitätsprüfungen zumindest von einzelnen Schritten in der Herleitung, anhand von öffentlich zugänglicher Literatur vonseiten des pU, wünschenswert.

Fragestellung A

Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe stellt der pU weitestgehend nachvollziehbar dar. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte:

- Die Hochrechnung der Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Beispielsweise ist nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärztehopping bestimmt wurde. Es geht aus den Angaben im Dossier auch nicht hervor, wie mit Ärzten mit mehreren Tätigkeitsbereichen (z. B. innere Medizin und Diabetologie) umgegangen wurde.
- Bei der Umsetzung von Kriterium 2 (maximal verträgliche Statintherapie) werden laut pU nur 3 Statine berücksichtigt, darunter die beiden verordnungstärksten Wirkstoffe Simvastatin und Atorvastatin. Weitere Statine werden nicht berücksichtigt. Der pU legt bei der Analyse bestimmte Dosierungen fest, weil individuell maximal verträgliche Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, es ist jedoch nicht auszuschließen, wie auch der pU selbst anmerkt, dass bereits niedrigere Dosierungen einer individuell angepassten, maximal verträglichen Statintherapie entsprechen. Beide Aspekte können zu einer Unterschätzung der Zielpopulation beitragen.
- Bei der Umsetzung von Kriterium 3 (Erreichen der LDL-C-Ziele) verwendet der pU eine Hochrechnung, da nur für 56,8 % der Patienten in der Datenbank ein dokumentierter LDL-C-Wert vorliegt. Es fehlt jedoch eine Aussage dazu, ob diese Werte auf die Population ohne dokumentierte LDL-C-Werte übertragbar sind, da deren Strukturen nicht notwendigerweise übereinstimmen müssen.

Die Schätzung des pU von 269 262 GKV-Patienten in der Zielpopulation zeigt eine große Diskrepanz zu der Schätzung in dem Dossier von Evolocumab [28]. Hier hat der pU auf Grundlage einer Datenbank des gleichen kommerziellen Anbieters eine Anzahl von 748 149 GKV-Patienten für dieselbe Zielpopulation berechnet, wobei auch hier einige Rechenschritte nicht nachvollziehbar waren [24].

Aufgrund der genannten Kritikpunkte ist die vom pU berechnete Größe der Zielpopulation mit Unsicherheit versehen, deren Ausmaß auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifiziert werden kann.

Fragestellung B

Die vom pU beauftragte Pilotstudie ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Zielsetzung war jedoch die Operationalisierung der Statinintoleranz anhand von Routinedaten zu prüfen und nicht die Größe der Zielpopulation für Fragestellung B zu bestimmen.

Die vom pU vorgenommene Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf Patienten mit mindestens einem Wechsel und einem Abbruch der Statintherapie und der erstmaligen Diagnose einer Statin-assoziierten Myopathie ist nicht nachvollziehbar. Es ist daher von einer

Unterschätzung auszugehen, deren Größenordnung auf Basis der Angaben in Modul 3 B nicht quantifiziert werden kann.

Fragestellung C

Es ist nachvollziehbar, dass der pU sich auf die Anzahl der durchgeführten LDL-Apheresen aus dem KBV-Qualitätsbericht stützt.

Die vom pU angegebene Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Der pU weist selbst daraufhin, dass Patienten, für die Apherese-Behandlung zwar indiziert ist, aber nicht durchgeführt wurde, unberücksichtigt bleiben. Die Anzahl dieser Patienten lässt sich aber auf Basis der Angaben in Modul 3 C nicht quantifizieren. Die vom pU angenommene Unsicherheit von 10 % lässt sich aufgrund mangelnder Quellenangaben nicht nachvollziehen. Die vom pU angegebene Obergrenze ist daher mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU rechnet in den nächsten Jahren mit keiner Veränderung der Prävalenz der primären Hypercholesterinämie. Er rechnet jedoch mit einer weiteren Reduktion der (fatalen) kardiovaskulären Komplikationen (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall) in Folge eines erhöhten LDL-C-Wertes in den nächsten 5 Jahren, bedingt durch die Einführung neuer Wirkstoffe.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A bis 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Alirocumab wird bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien angewendet.

Bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation wird Alirocumab allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien angewendet [14].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Abschnitt 2.2):

- Fragestellung A (Patienten, für die Statine infrage kommen): maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung,
- Fragestellung B (Patienten mit Statintoleranz): andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie,

- Fragestellung C (Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind): LDL-Apherese gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fragestellung A

Aus der Wirkstoffgruppe der Statine berücksichtigt der pU Simvastatin und Pravastatin als Leitsubstanzen der entsprechenden Festbetragsgruppe, da diese Wirkstoffe laut pU gemäß der Rahmenvorgaben von GKV und KBV von den Ärzten bevorzugt verordnet werden sollen [29]. Als weitere lipidsenkende Wirkstoffe berücksichtigt der pU Colestyramin, Colesevelam, Fenofibrat und Ezetimib.

Zusätzlich berücksichtigt der pU auch die fixen Kombinationen von Ezetimib und Simvastatin sowie von Ezetimib und Atorvastatin.

Fragestellung B

Der pU berechnet die Kosten für eine Monotherapie mit Colestyramin, Colesevelam, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil und Ezetimib.

Fragestellung C

Der pU berücksichtigt bei den Kostenberechnungen die LDL-Apherese sowie alle unter Fragestellung A und B genannten Wirkstoffe und Kombinationen.

Bei allen 3 Fragestellungen berechnet der pU nicht die Kosten des aktuell in der Bewertung befindlichen Wirkstoffes Evolocumab.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für alle medikamentösen Therapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der medikamentösen Therapien entsprechen den Fachinformationen [14-16,30-37].

3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Alirocumab gibt der pU entsprechend der Fachinformation mit 75 mg bis 150 mg alle 2 Wochen (jeweils 26 Injektionen pro Jahr) an [14].

Bei den Berechnungen zum Verbrauch der Wirkstoffe Bezafibrat und Fenofibrat berücksichtigt der pU nicht alle verfügbaren Präparate bzw. Wirkstärken. Für Bezafibrat nimmt der pU einen Verbrauch von 600 mg pro Tag an. Unter Berücksichtigung des Retardpräparates ergibt sich ein Verbrauch von 400 mg bis 600 mg pro Tag [30,38]. Für Fenofibrat nimmt der pU auf Basis des Retardpräparates einen Verbrauch von 250 mg pro Tag an. Bei dieser Dosierung ergeben sich die geringsten Jahrestherapiekosten. Die höchsten Jahrestherapiekosten ergeben sich bei einer Dosierung von 400 mg pro Tag [37,39]. Dies wurde vom pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der anderen Wirkstoffe entsprechen den Fachinformationen [15,16,31-36,40].

Für die LDL-Apherese geht der pU von einer Behandlungsfrequenz von 1-mal alle 2 Wochen (26-mal pro Jahr) bis zu 2-mal pro Woche (104-mal pro Jahr) aus. In einer ESC / EAS-Leitlinie wird die Frequenz der LDL-Apherese mit 1-mal alle 2 Wochen bis 1-mal pro Woche benannt [25]. Daher ist eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr anzunehmen.

3.2.3 Kosten

Alirocumab ist erstmalig zum 15.11.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 700,00 € (für eine Packung mit 2 Fertigpen) bzw. 2060,92 € (für eine Packung mit 6 Fertigpen) jeweils in der Wirkstärke 75 mg Injektionslösung bzw. 150 mg Injektionslösung. Die Kostenberechnungen des pU beruhen auf einer Packungsgröße von 6 Fertigpen. Diese ist aber aktuell noch nicht auf dem Markt verfügbar.

Bei allen Wirkstoffen mit generischem Wettbewerb, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den theoretischen Herstellerrabatt nicht, sondern den in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt. Ausnahme bilden die Wirkstoffe Colestyramin und Bezafibrat. Hier wurden die Kosten korrekt berechnet. Der Wirkstoff Colestyramin ist u.a. als Pulver lose oder in Beuteln abgepackt verfügbar. Hierfür wurden unterschiedliche Festbeträge festgelegt. Die Kostenberechnung des pU beruht auf der Darreichungsform Pulver in Beuteln abgepackt (z. B. Quantalan) [31]. Die geringsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei der Darreichungsform Pulver lose (z. B. Vasosan) [40].

Für den Wirkstoff Ezetimib in Kombination mit Simvastatin sind 2 Präparate (Handelsname: INEGY und GOLTOR) mit identischen Apothekenverkaufspreisen verfügbar. In der geringsten Wirkstärke 10 / 10 mg ist jedoch das Präparat INEGY aufgrund eines höheren Herstellerrabatts wirtschaftlicher und wurde den Kostenberechnungen zugrunde gelegt.

Die vom pU angegebenen Kosten der anderen Wirkstoffe werden korrekt entsprechend dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2015 wiedergegeben.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 15,30 €) [41] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt. Auf Basis einer vom pU durchgeführten Befragung der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen nach der aktuell gültigen Sachkostenpauschale ergibt sich eine Spanne für die Gesamtkosten pro Apheresesitzung von 869,16 € bis 1293,53 €. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle medikamentösen Therapien geht der pU davon aus, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Laut pU ist bei ca. 25 bis 30 % der LDL-Apherese-Patienten das operative Anlegen eines Shunts erforderlich. Pro Anlage ergeben sich Kosten in Höhe von 519,13 €. Der pU berechnet pro Patient ein Anteil von 25 bis 30 % der Kosten (129,78 € bzw. 155,74 €) als zusätzlich notwendige GKV-Leistung.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für alle medikamentösen Therapien stellen die Arzneimittelkosten dar, da der pU angibt, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Der pU beziffert für alle 3 Fragestellungen die Jahrestherapiekosten pro Patient für Alirocumab mit 8930,65 €. Die Berechnungen beruhen auf der aktuell nicht verfügbaren Packungsgröße von 6 Fertigpen. Auch bei der Berücksichtigung der aktuell verfügbaren Packungsgröße von 2 Fertigpen sind die Angaben dennoch in der Größenordnung plausibel. Bei allen 3 Fragestellungen können weitere Kosten für die Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien hinzukommen.

Trotz der abweichenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts sind die Jahrestherapiekosten für weitere medikamentöse lipidsenkende Therapien im Wesentlichen in der Größenordnung plausibel. Ausnahmen bilden nachfolgende Wirkstoffe, für die der pU entweder nicht das wirtschaftlichste Präparat herangezogen hat (Colestyramin) oder nicht alle Präparate bzw. Wirkstärken in der Spanne berücksichtigt hat (Bezafibrat und Fenofibrat). Nach Neuberechnung ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten:

Colestyramin (4 g bis 24 g pro Tag)	175,03 € bis 1050,17 €
Bezafibrat (400 mg bis 600 mg pro Tag)	93,92 € bis 181,99 €
Fenofibrat (250 mg bis 400 mg pro Tag)	103,50 € bis 231,28 €

Für Fragestellung A beziffert der pU die Jahrestherapiekosten für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie mit 44,79 € (10 mg Simvastatin pro Tag) bis 3159,44 € (3,75 g Colesevelam pro Tag + Fixkombination Ezetimib und Atorvastatin). Die vom pU angegeben Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

Für Fragestellung B beziffert der pU die Jahrestherapiekosten mit 109,50 € (250 mg Fenofibrat pro Tag) bis 2736,41 € (4,375 g Colesevelam pro Tag). Unter Berücksichtigung der Neuberechnungen ergibt sich eine Spanne von 93,92 € (400 mg Bezafibrat pro Tag) bis 2736,41 € (4,375 g Colesevelam pro Tag).

Für Fragestellung C berechnet der pU Jahrestherapiekosten für die LDL-Apherese in Höhe von 22 727,94 € bis 134 682,86 € (inklusive Kosten für das operative Anlegen eines Shunts). Die Kosten für die Durchführung der LDL-Apherese selbst beziffert der pU auf 22 598,16 € bis 134 527,12 €. Bei Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz ergibt eine Neuberechnung eine Spanne von 22 598,16 € bis 67 263,56 € pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese. Zusätzlich können Kosten für die maximal tolerierbare medikamentöse lipidsenkende Therapie hinzukommen in Höhe von 44,79 € (10 mg Simvastatin pro Tag) bis 3159,44 € (3,75 g Colesevelam pro Tag + Fixkombination Ezetimib und Atorvastatin). Die vom pU angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Fragestellung A

Der pU rechnet damit, dass Alirocumab vor allem bei Patienten mit Hypercholesterinämie und mindestens einem kardiovaskulärem Ereignis verordnet wird. Er schätzt, dass sich die versorgungsrelevante GKV-Zielpopulation von 269 262 auf 116 025 Patienten reduziert. Bei Berücksichtigung der Therapiealternativen rechnet er damit, dass etwa 50 % der versorgungsrelevanten Zielpopulation mit Alirocumab behandelt werden. Weiterhin nimmt er an, dass davon etwa 19 % der Patienten die Therapie mit Alirocumab abbrechen. So umfasst laut pU die Zielpopulation 46 990 Patienten.

Fragestellung B

Der pU schätzt, dass bei Berücksichtigung der Therapiealternativen ca. 25 % der versorgungsrelevanten Zielpopulation mit Alirocumab behandelt wird. Weiterhin schätzt er, dass in etwa 19 % der Patienten die Therapie mit Alirocumab abbrechen. So reduziere sich die Größe der versorgungsrelevanten GKV-Zielpopulation von 1746 Patienten auf 354 Patienten.

Fragestellung C

Der pU erwartet im Vergleich zu Fragestellung A und B eine geringere Abbruchrate von 6 %, da aufgrund der Schwere der Erkrankung die Bereitschaft, die dauerhafte Therapie beizubehalten, generell höher sei. Er berechnet, dass sich die Anzahl der GKV-Patienten von anfänglich 1221 bis 1343 auf 1148 bis 1262 reduziert.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten, die zudem heterogen sind, ist es nachvollziehbar, dass sich der pU für Fragestellung A und B auf einen kommerziellen Datensatz bzw. auf Routinedaten von Krankenkassen stützt.

Für Fragestellung A stellt der pU das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe weitestgehend nachvollziehbar dar. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft die Hochrechnung (insbesondere der vom pU angenommene Faktor für das Ärztehopping, sowie die Hochrechnung der LDL-C-Werte) und die Selektion der Patienten,

die eine Statintherapie erhalten. Die vom pU berechnete Größe der Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen, deren Ausmaß auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifiziert werden kann.

Für Fragestellung B ist die vom pU vorgenommene Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf Patienten mit mindestens einem Wechsel und einem Abbruch der Statintherapie und der erstmaligen Diagnose einer Statin-assoziierten Myopathie nicht nachvollziehbar. Es ist daher von einer Unterschätzung auszugehen, deren Größenordnung auf Basis der Angaben in Modul 3 B nicht quantifiziert werden kann.

Für Fragestellung C ist die vom pU angegebene Untergrenze der Größe der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist jedoch mit Unsicherheit versehen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für alle medikamentösen Therapien stellen die Arzneimittelkosten dar, da der pU angibt, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für Alirocumab sind in der Größenordnung plausibel. Trotz der abweichenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts sind die Jahrestherapiekosten für die weiteren medikamentösen lipidsenkenden Therapien in der Größenordnung ebenfalls plausibel. Für die Wirkstoffe Colestyramin, Bezafibrat und Fenofibrat wurden die Jahrestherapiekosten neu berechnet.

Für Fragestellung A ist die vom pU angegebene Spanne für die maximal tolerierbare medikamentöse und diätetische Therapie in der Größenordnung plausibel.

Für Fragestellung B ergibt sich unter Berücksichtigung der Neuberechnungen eine Spanne für die Jahrestherapiekosten von 93,92 € bis 2736,41 €.

Für Fragestellung C ergibt sich bei Berücksichtigung einer geringeren Behandlungsfrequenz eine Spanne für die Jahrestherapiekosten von 22 598,16 € bis 67 263,56 € für die Durchführung der LDL-Apherese. Zusätzlich können Kosten für die maximal tolerierbare medikamentöse Therapie hinzukommen. Die vom pU angegebene Spanne dafür ist in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen ^{a, b}	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt ^b	anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
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-Werte nicht erreichen. b: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie [3] c: Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens 12 Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDL: low density lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Fragestellung / Bezeichnung der Patientengruppe		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Alirocumab	A	Patienten, für die Statine infrage kommen	269 262	Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe stellt der pU weitestgehend nachvollziehbar dar. Die vom pU berechnete Größe der Zielpopulation ist mit Unsicherheit versehen, da es Unklarheiten in der Hochrechnung sowie bei der Selektion der Patienten, die eine Statintherapie erhalten, gibt. Das Ausmaß der Unsicherheit kann auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifiziert werden.
	B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt	1746	Für Fragestellung B ist die vom pU vorgenommene Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf Patienten mit mindestens einem Wechsel und Abbruch der Statintherapie und der erstmaligen Diagnose einer Statin-assoziierten Myopathie nicht nachvollziehbar. Es ist daher von einer Unterschätzung auszugehen, deren Größenordnung auf Basis der Angaben in Modul 3 B nicht quantifiziert werden kann.
	C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	1221–1343	Für Fragestellung C ist die vom pU angegebene Untergrenze der Größe der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze ist jedoch mit Unsicherheit versehen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Fragestellung/ Bezeichnung der Patientengruppe		Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Alirocumab	A	Patienten, für die Statine infrage kommen	8930,65 ^b	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
medikamentöse lipidsenkende Therapie			44,79–3159,44 ^{b, c, d}	Die vom pU angegebenen Spanne ist in der Größenordnung plausibel.
ZVT				
medikamentöse lipidsenkende Therapie			44,79–3159,44 ^{b, d}	Die vom pU angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.
Alirocumab	B	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapie-limitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt	8930,65 ^b	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
ggf. in Kombination mit anderen Lipidsenkern			109,50–2736,41 ^{b, c, e}	Neuberechnungen ergeben 93,92 € (400 mg Bezafibrat) bis 2736,41 € (4,375 g Colesevelam).
ZVT				
andere Lipidsenker			109,50–2736,41 ^{b, e}	Neuberechnungen ergeben 93,92 € (400 mg Bezafibrat) bis 2736,41 € (4,375 g Colesevelam).
Alirocumab	C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	8930,65 ^b	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Ggf. in Kombination mit anderen medikamentösen lipidsenkenden Therapien			44,79–3159,44 ^{b, c, d}	Die vom pU angegebenen Spanne ist in der Größenordnung plausibel.
ZVT				
LDL-Apherese			22 727,94–134 682,86 ^f	Neuberechnungen ergeben 22 598,16 €–67 263,56 € pro Jahr für die Durchführung der LDL-Apherese.
Ggf. in Kombination mit anderen medikamentösen lipidsenkenden Therapien			44,79–3159,44 ^{b, d}	Die vom pU angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
 b: Die berechneten Kosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Es wurden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU angegeben.
 c: eigene Zusammenfassung der Kosten aus den Angaben im Dossier
 d: Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen: 10 mg Simvastatin; 3,75 g Colesevelam + Fixkombination Ezetimib und Atorvastatin
 e: Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen: 250 mg Fenofibrat; 4,375 g Colesevelam
 f: Davon: 22 598,16 €–134 527,12 € für die Durchführung der LDL-Apherese selbst und 129,78 €–155,74 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die empfohlene Anfangsdosis für Praluent beträgt 75 mg einmal alle zwei Wochen subkutan injiziert. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen beginnen.

Die Dosierung von Praluent kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL-C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration, wenn LDL-C in der Regel den Steady State erreicht hat, untersucht und die Dosis entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Patienten sollten die niedrigste für die gewünschte LDL-C-Senkung erforderliche Dosis erhalten.

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

Art der Anwendung

Praluent wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert. Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Praluent sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel

Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden. Praluent darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden. Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Praluent vom Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Praluent abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) beteiligt. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht. Praluent sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

Da es sich bei Alirocumab um ein biologisches Arzneimittel handelt, werden keine pharmakokinetischen Effekte von Alirocumab auf andere Arzneimittel und keine Wirkung auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem erwartet.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

Von Statinen und anderen lipidmodifizierenden Therapien ist bekannt, dass sie die Expression von PCSK9, dem Zielprotein von Alirocumab, erhöhen. Dies führt zu einer erhöhten zielvermittelten Clearance und zu einer verringerten systemischen Exposition von Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % und 35 % niedriger. Die LDL-C-Senkung bleibt jedoch während des Dosierungsintervalls erhalten, wenn Alirocumab alle zwei Wochen angewendet wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praluent bei Schwangeren vor. Die Anwendung von Praluent während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Alirocumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Da die Auswirkungen von Praluent auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege und Pruritus. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Praluent behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Zwischen den beiden in dem Phase-III-Programm verwendeten Dosierungen (75 mg und 150 mg) wurde kein Unterschied hinsichtlich des Sicherheitsprofils beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Reaktionen an der Injektionsstelle**

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2 % in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3 % in der Kontrollgruppe).

Allgemeine allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1 % der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0 % der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie

Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In kontrollierten Studien waren 1.158 (34,7 %) der mit Praluent behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 241 (7,2 %) der mit Praluent behandelten Patienten über ≥ 75 Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l)

In kontrollierten Studien hatten 796 von 3.340 Patienten (23,8 %) der mit Praluent behandelten Patienten zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l), einschließlich 288 Patienten (8,6 %) mit zwei aufeinanderfolgenden Werten < 15 mg/dl ($< 0,39$ mmol/l). Dies kam hauptsächlich vor, wenn Patienten, unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert oder dem Ansprechen auf die Behandlung, 150 mg Praluent alle 2 Wochen als Anfangs- und Erhaltungsdosis erhielten. Es wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen LDL-C-Werten festgestellt.

Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In Phase-III-Studien zeigten 4,8 % der mit Alirocumab behandelten Patienten eine therapiebedingte ADA-Reaktion, im Vergleich zu 0,6 % in der Kontrollgruppe (Placebo oder Ezetimib). Die Mehrzahl der Patienten zeigte vorübergehende ADA-Reaktionen mit niedrigen Titern und ohne neutralisierende Aktivität. Patienten mit positivem ADA-Status zeigten im Vergleich zu ADA-negativen Patienten keinen Unterschied hinsichtlich Alirocumab-Exposition, Wirksamkeit oder Sicherheit, mit Ausnahme eines höheren Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle. Nur 1,2 % der Patienten wiesen neutralisierende Antikörper (NAb) auf, alle von ihnen in der Alirocumab-Gruppe. Die meisten dieser Patienten hatten nur eine positive NAb-Probe. Nur 10 Patienten (0,3 %) hatten zwei oder mehr NAb-positive Proben. Die Daten lassen nicht auf eine Korrelation zwischen der Anwesenheit neutralisierender Antikörper sowie Wirksamkeit hinsichtlich LDL-C-Senkung oder Sicherheit schließen. Daten zur Immunogenität sind weitgehend abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Tests zum Nachweis der ADA.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 02.09.2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2015-09-02.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 16.05.2015 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf.
5. Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus placebo on top of lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with their lipid-modifying therapy (ODYSSEY FH I): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.03.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623115>.
6. Regeneron Pharmaceuticals. Study of alirocumab (REGN727/ SAR236553) in patients with heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) who are not adequately controlled with their LMT (Lipid-Modifying Therapy): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709500>.
7. Sanofi. Efficacy and safety of alirocumab (SAR236553/REGN727) versus placebo on top of lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (ODYSSEY High FH): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.03.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01617655>.
8. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015; 169(6): 906-915.e913.

9. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R 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): 1186-1194.
10. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489-1499.
11. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I 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): 3140-3148.
12. Regeneron Pharmaceuticals. Study of alirocumab (REGN727/SAR236553) added-on to rosuvastatin versus other lipid modifying treatments (LMT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.01.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730053>.
13. Regeneron Pharmaceuticals. Study to evaluate the efficacy and safety of an every four weeks treatment regimen of alirocumab (REGN727/ SAR236553) in patients with primary hypercholesterolemia (ODYSSEY CHOICE 1): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.06.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926782>.
14. Sanofi. Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 09.2015 [Zugriff: 14.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. MSD. Atozet Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Hexal. SimvaHEXAL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 16.01.2016]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2014_09_alle_51006314_it.pdf.
17. AstraZeneca. Crestor 5 mg / 10 mg / 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012; 39(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-51.
19. Regeneron Pharmaceuticals. Study of alirocumab (REGN727/ SAR236553) in patients with primary hypercholesterolemia and moderate, high, or very high cardiovascular (CV) risk, who are intolerant to statins (Odyssey Alternative): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.07.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709513>.

20. Sanofi. Phase III study to evaluate alirocumab in patients with hypercholesterolemia not treated with a statin (ODYSEY CHOICE II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.07.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023879>.
21. Regeneron Pharmaceuticals. Study of alirocumab (REGN727/SAR236553) in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) undergoing low-density lipoprotein (LDL) apheresis therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.04.2015 [Zugriff: 06.10.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326220>.
22. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 16.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lomitapid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23 [online]. 10.09.2015 [Zugriff: 22.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 324). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evolocumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-38 [online]. 11.12.2015 [Zugriff: 15.12.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 345). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-38_Evolocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011; 217(1): 3-46.
26. PMV Forschungsgruppe. Statin assoziierte Myopathie: Pilotstudie zur Methodik der Operationalisierung einer Falldefinition und Fallzahlabeschätzung der Zielpopulation; Bericht an Sanofi-Aventis Deutschland GmbH [unveröffentlicht]. 2015.
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2014 [online]. 12.2014 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2014.pdf.
28. Amgen. Evolocumab (Repatha): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Hochrisikopatienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 15.09.2015 [Zugriff: 08.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1140/2015-09-15_Modul%203A_Evolocumab.pdf.
29. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V: Arzneimittel; für das Jahr 2015 [online]. 26.09.2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/vertragsaerzte/Rahmenvorgaben_Arzneimittel_nach_84_Abs_7_SGB_V_fuer_das_Jahr_2015.pdf.

30. Ratiopharm. Bezafibrat-ratiopharm 200mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Bristol-Meyers Squibb. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Genzyme. Cholestagel 625 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 14.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Hexal. Pravastatin HEXAL: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 16.01.2016]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2014_04_fi_51006942_it.pdf.
34. MSD. Ezetrol 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. MSD. Inegy: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Pfizer. Gevilon: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Ratiopharm. Fenofibrat-ratiopharm 250 mg Retardkapseln: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. AbZ-Pharma. Bezafibrat AbZ 400 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. CT Arzneimittel. Fenofibrat-CT 100 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2012 [Zugriff: 03.12.2015]. URL: <http://www.ct-arzneimittel.de/assets/products/label/Fenofibrat-CT%20100%20mg%20Hartkapseln.pdf>.
40. Dr. Felgenträger. Vasosan P/-S Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. [Zugriff: 04.01.2016]. URL: <http://online.rote-liste.de>.
41. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2015 [online]. 16.10.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2015.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schneider, Jochen	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kollmar, Matthias; Defibrillator (ICD) Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?