



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

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

**Alirocumab**

Vom 4. Mai 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf .....	19
5. Beschluss .....	21
6. Anhang .....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>33</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	33
2. Bewertungsentscheidung.....	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2 Nutzenbewertung .....	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33
2.2.4 Therapiekosten.....	33
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>34</b>
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
4. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	41
6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	42
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44

7.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	44
7.2	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH.....	132
7.3	Stellungnahme: Amgen GmbH .....	146
7.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	153
7.5	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	180
7.6	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	188
7.7	Stellungnahme: Wolfgang Pähler .....	193
7.8	Stellungnahme: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen: Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg.....	201
7.9	Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK).....	210
7.10	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.....	252
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>298</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	298
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	326

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Alirocumab ist der 15. November 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. November 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie des Addendums und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach

Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Alirocumab nicht abgestellt.

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alirocumab (Praluent®) gemäß Fachinformation<sup>2</sup>:

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

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

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:
  - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.
- b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapie-limitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:
  - andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie.
- c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
  - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen).

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Laut Zulassung vom 23. September 2015.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

zu 1.

Zur Behandlung der Hypercholesterinämie kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), Ezetimib als Cholesterinresorptionshemmer, weitere Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der PCSK9-Hemmer (Evolocumab) und Nikotinsäure (außer Vertrieb) infrage.

zu 2.

Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.

zu 3.

Es liegen verschiedene Entscheidungen des G-BA für dieses Anwendungsgebiet vor.

Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Weiterhin ist Ezetimib in Kombination mit einem Statin zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die ein hohes Risiko für Ereignisse haben.

Zusätzlich sind die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III zu beachten. Diese konkretisiert die Ausnahmen der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.05.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Der entsprechende Abschlussbericht wurde am 12.09.2011 veröffentlicht.

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

Es liegt ein Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Evolocumab zur Behandlung von Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, sowie homozygoter Hypercholesterinämie - Beschluss vom 09. März 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt).

zu 4.

Die Arzneimitteltherapie mit Statinen stellt den Standard in der Versorgung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie dar. Unterschiede im Nutzen zwischen den einzelnen Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Bei schweren Hypercholesterinämien kommt auf Basis der vorhandenen Evidenz die bestmögliche patientenindividuell optimierte maximale diätetische und medikamentöse Therapie zur Senkung des LDL-Cholesterins unter Auswahl der folgenden Wirkstoffklassen infrage: Statine, Fibrate, Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder), oder Cholesterinresorptionshemmer.

Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie ein anderer Lipidsenker (ein Wirkstoff aus der Gruppe der Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie infrage. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alirocumab begleitend zu einer Diät bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, wie folgt bewertet:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Für Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu a)

Für die Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ hat der pharmazeutische Unternehmer 8 Studien (FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II), für die Ableitung eines Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel herangezogen. Darüber hinaus wird im Dossier eine weitere Studie (CHOICE I) ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da bis zur Dossiereinreichung kein finaler Studienbericht vorlag.

Insgesamt konnte von diesen insgesamt 9 Studien nur die Studie COMBO II für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden. Dies wird wie folgt begründet:

Für die Patientenpopulation a) ist die Voraussetzung für eine Anwendung von Alirocumab das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie. Dieses Kriterium wurde jedoch nur bei 2 Studien zum Großteil erfüllt (FH I, FH II), bei denen über 80 % der Patienten mit der maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt wurden. Bei den anderen 7 Studien wurden die Patienten mit einer teilweise gegenüber der max. zugelassenen Dosierung deutlich reduzierten Statindosis behandelt. Dabei wurden in einigen Studienprotokollen die Grenzwerte für die jeweiligen Statine *a priori* festgelegt, die zum Teil deutlich von der jeweiligen Maximaldosis gemäß Fachinformation abwichen. Zudem konnten auch Patienten eingeschlossen werden, für die im Ermessen des Prüfarztes deutlich reduzierte Statindosen angezeigt waren. Die Gründe für diese Abweichungen wurden in Erfassungsbögen (Case Report Form) dokumentiert, weitgehend waren hierfür z. B. unerwünschte Ereignisse (UE) bei höherer Dosierung, Begleitmedikationen oder Störungen wie z. B. gestörte Glukosetoleranz bzw. erhöhte Nüchtern glukosewerte ausschlaggebend. Darüber hinaus wurden fortgeschrittenes Alter, niedriger Body-Mass-Index (BMI), regionale Verschreibungspraxis oder lokale Verschreibungsvorschriften als Kriterien für eine reduzierte Statindosis angegeben, jedoch ist weder im Dossier noch im Studienprotokoll dargelegt, vor welchem Hintergrund diese Kriterien eine Reduktion der Dosis erfordern.

Weiterhin war für diese Patientenpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Jedoch wurden die Patienten in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder mit Alirocumab bzw. im Kontrollarm mit Placebo behandelt, sodass die Patienten im Kontrollarm keine weitere lipidsenkende Therapie – außer der unveränderbaren Fortführung der Therapie mit einem Statin – erhielten. Dies entspricht jedoch nicht der Vorgabe, die Patienten mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung zu behandeln. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden nur etwa 26 % bzw. 30 % der Patienten zusätzlich zu Statinen (Atorvastatin, Simvastatin oder Rasuvastatin) mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt. Da ein Großteil der Patienten, im Vergleichsarm die LDL-C-Zielwerte nicht erreichte, jedoch auch teilweise keine weiteren Lipidsenker erhielt, kann insgesamt nicht beurteilt werden, ob diese Patienten tatsächlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhielten. Da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht adäquat umgesetzt wurde, konnten diese auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden Patienten eingeschlossen, die eine Basisdosis von 20 mg bzw. 40 mg Atorvastatin (OPTIONS I) und 10 mg bzw. 20 mg Rosuvasta-

tin (OPTIONS II) erhielten. Für die Studien wurden die Patienten dann folgendermaßen randomisiert: Alirocumab + Basisstatindosis, Ezetimib + Basisstatindosis, Verdopplung der Statindosis, Wechsel auf Rosuvastatin (OPTIONS I, nur Patienten mit 40 mg Atorvastatin-Dosis). Da hier die Statindosis nicht an die individuellen Erfordernisse der einzelnen Patienten angepasst wurde, um eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung zu ermöglichen, sondern statisch festgelegt wurde, entsprach dieses Vorgehen nicht der Versorgungsrealität und nicht der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weiterhin erhielten die Patienten im Ezetimib-Arm der beiden Studien OPTIONS I und OPTIONS II zusätzlich zu Statinen eskalierend Ezetimib, jedoch wurden auch diese Patienten teilweise nicht mit der Statin-Maximaldosis behandelt und eine Anpassung dieser Dosis war während Studiendauer nicht möglich. Aus diesem Grund ist auch bei diesen Studien die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus wird in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die in Studienzentren in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt wurde. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden konnte, eingeschlossen. Wie auch in den Studien OPTIONS I und OPTIONS II bekamen die Patienten sowohl vor als auch während der Studie eine Basisstatindosis, welche in der Studie selbst nicht angepasst werden durfte und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>3</sup>) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Dauer der COMBO II Studie betrug 104 Wochen und war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer stellt jedoch die Daten zu Woche 52 für die a priori definierten Endpunkte „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (EQ-5D)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ dar.

Wie bereits beschrieben, lagen die gegebenen Statindosen (20 mg oder 40 mg Rosuvastatin, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin, 80 mg Simvastatin) in der Studie COMBO II teilweise deutlich unterhalb der in den Fachinformationen angegebenen maximalen Statindosen. Den Unterlagen des Dossiers war jedoch nicht zu entnehmen, aus welchen Gründen die Patienten eine geringere Statindosis erhielten. Das Vorgehen in der Studie kann daher – wie auch bei den Studien OPTIONS I und OPTIONS II – nicht als maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung betrachtet werden. Aus diesem Grund kann nicht das gesamte Patientenkollektiv der Studie COMBO II für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Subpopulation aus dieser Studie vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn vom Arzt für diese Patienten der Grund „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen vermerkt wurde<sup>4</sup>.

Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass nur etwa 8% der gesamten Studienpopulation eine geringere Statindosis mit dem Vermerk „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im

---

<sup>3</sup> Falls der LDL-C-Zielwert von  $\leq 70$  mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

<sup>4</sup> Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.



Datenerfassungsbogen erhalten hat. Bei einem Großteil der Studienpopulation der Studie COMBO II wurde somit nicht dokumentiert, warum diese eine deutlich reduzierte Statindosis erhielten.

Die nachbewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Der LDL-C-Ausgangswert lag bei diesen Patienten im Mittel bei 98,8 mg/dl bzw. 102,6 mg/dl. Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet. Zur gesamten Studiendauer von 104 Wochen wurden auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.

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

#### **Mortalität – Gesamtmortalität**

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich aus der Anzahl der UE, die während der Behandlung zum Tode führten. Nach 52 Wochen trat jeweils ein Todesfall in den Behandlungsgruppen auf. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Studie COMBO II war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib.

#### **Morbidität – Kardiovaskuläre Ereignisse**

Der Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse wurde im Rahmen der Erhebung der UE erfasst und von einem Adjudizierungskomitee bewertet. In beiden Behandlungsgruppen trat nach 52 Wochen bei etwa 5 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis ein. Dieses Ergebnis sowie die Ergebnisse der Einzelereignisse (Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation) zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Zusammengefasst ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine relevanten Daten vor. Infolgedessen ist ein Zusatznutzen von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *SUE*

Nach 52 Wochen traten bei 20,3 % der Patienten im Alirocumab-Arm und bei 21,8 % der Patienten im Ezetimib-Arm ein schwerwiegendes UE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit nicht belegt.

##### *Abbruch wegen UE*

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit Alirocumab bzw. Ezetimib brachen 14 Patienten (8,1 %) bzw. 7 Patienten (8,0 %) die Studie aufgrund eines UE ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit nicht belegt.

### *Allgemeine allergische Reaktionen an der Einstichstelle*

Die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib führte nach 52 Wochen numerisch häufiger bei den Patienten zu allgemeinen allergischen Reaktionen an der Einstichstelle (18 (10,5 %) vs. 3 (3,4 %) Patienten). Es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

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

Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen konnten durch die Gabe von Alirocumab die LDL-C-Werte der Patienten im Mittel um 51,3 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu konnten im Ezetimib-Arm die LDL-C-Werte im Mittel um 12,1 % reduziert werden. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -39,2; 95%-KI [-48,4; -29,9];  $p < 0,001$ ).

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

### Fazit:

Zusammengenommen zeigten sich keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.

### Zu b)

Für „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ werden im Dossier zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Studie ALTERNATIVE und CHOICE II. Beide Studien können jedoch aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden:

In die Studie ALTERNATIVE wurden Patienten mit einer Statinintoleranz und einem moderaten bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen und während der 24-wöchigen Behandlungsdauer zusätzlich zu einer Diät mit einer lipidsenkenden Therapie (ohne Statine bzw. Ezetimib) mit Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>5</sup>, Ezetimib (10 mg) oder Atorvastatin (20 mg) behandelt. An die Studie schloss sich entweder eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase an oder es erfolgte eine offene, einarmige Extensionsphase mit einer geplanten Dauer von über 3 Jahren, welche noch nicht abgeschlossen ist.

Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis<sup>6</sup> und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTERNATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt. Da sich in diesem Therapiearm keine erhöh-

<sup>5</sup> Wenn die Patienten in Woche 8 ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, konnte die Dosierung von Alirocumab ab Woche 12 von 75 mg auf 150 mg erhöht werden.

<sup>6</sup> Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

te Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen.

In der Studie CHOICE II wurden Patienten untersucht, die ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und die nicht mit Statinen sondern mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer handelte es sich bei 90 % der Patienten um Patienten mit einer festgestellten Statintoleranz. Zusätzlich zu einer Diät und bei einem Teil der Patienten außerdem zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Therapie (Ezetimib oder Fenofibrat als Monotherapie)<sup>7</sup> erhielten die Patienten über einer Behandlungsdauer von 24 Wochen entweder Placebo oder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>5</sup>. Anschließend folgte eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase bzw. eine freiwillige Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren. Da die Studie CHOICE II zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht abgeschlossen war, legt der pharmazeutische Unternehmer für die in Betracht kommenden Patienten mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor.

#### Fazit:

Insgesamt kann weder die Studie ALTERNATIVE noch die Studie CHOICE II für die Nutzenbewertung von Alirocumab bei Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

#### Zu c)

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie ESCAPE als relevant. Die Studie wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt und es wurden insgesamt 62 Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie eingeschlossen, die sich regelmäßig alle ein oder zwei Wochen einer LDL-Apherese unterzogen und ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Zusätzlich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie wurden 41 Patienten mit 150 mg Alirocumab und LDL-Apherese und 21 Patienten mit Placebo und LDL-Apherese behandelt. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 18 Wochen (gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase oder einer offenen Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren). Die Apherese-Frequenz konnte dabei in beiden Therapiearmen ab Woche 7 in Abhängigkeit vom aktuellen LDL-C Wert reduziert werden. Da die Studie erst nach Dossiereinreichung abgeschlossen war, stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 18-wöchigen Behandlungsphase für die a priori definierten Endpunkte „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“, „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (W-BQ22)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ im Stellungnahmeverfahren vor<sup>8</sup>.

Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6

<sup>7</sup> Diese lipidmodifizierende Therapie (LMT) wurde während des Screenings und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht angepasst, außer bei außergewöhnlichen Umständen (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 175).

<sup>8</sup> In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der ESCAPE-Studie in Form eines „Key Note Reports“ vor.

verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.

Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl<sup>9</sup>. Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1 einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relativen Senkung des LDL-C-Wertes *allein* keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (< 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.

Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.

#### Fazit:

Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.

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

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

Zudem beschränkt sich die infrage kommende GKV-Zielpopulation auf Hochrisikopatienten gemäß der aktuell gültigen Anlage III der Arzneimittelrichtlinie des G-BA, nach der Lipidsenker nur zulasten der GKV ordnungsfähig sind, für Patienten mit bestehender vaskulärer

---

<sup>9</sup> Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.

Erkrankung und bei einem hohen kardiovaskulären Risiko (> 20 % Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Der pharmazeutische Unternehmer leitet im Dossier die Patientenzahlen für die verschiedenen Therapiesituationen größtenteils nachvollziehbar her und die Größenordnung der Angaben erscheint plausibel.

Für die Patientenpopulation c) bezieht sich der Unternehmer auf den KBV Qualitätsbericht 2014 und geht von einer 10-prozentigen Unsicherheit der Patientenzahlen aus, sodass im Dossier eine Spanne von 1.221 - 1.343 Patienten angegeben ist. Im Zuge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der Unternehmer neue Angaben zu Patientenzahlen, insbesondere zur Patientenpopulation c), ein. Dabei geht er nun von einer Spanne von 1.472 bis 12.808 bzw. 41.082 Patienten in der Patientengruppe c) aus.

Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation c) nicht nur Patienten umfasst, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, sondern die Hochrisikopatienten, für die grundsätzlich die Indikation einer LDL-Apherese besteht, jedoch mit dieser nicht zwingend behandelt werden müssen.

Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab angegebene Anzahl der Patienten von ca. 1.500 Patienten beruht auf den Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, für die im Jahr 2014 im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ein Antrag für eine LDL-Apherese genehmigt wurde<sup>10</sup> und stimmt mit der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Untergrenze überein. Die Zahl der Patienten, für die die Indikation einer LDL-Apherese besteht – diese aber nicht erhalten bzw. keinen Antrag stellen – lässt sich nicht genau beziffern. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl handelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene obere Grenze der Patientenanzahlen von 12.808 bzw. 41.082 Patienten wird jedoch nicht nachvollziehbar hergeleitet und als deutlich überschätzt angesehen.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2016).

#### Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten, Fertigpens bzw. an Behandlungen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und

<sup>10</sup> Laut KBV Qualitätsbericht 2015: 1.472 angenommene Neu- und Folgeaufträge im Jahr 2014.

die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

#### Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Alirocumab für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie bei Erwachsenen die zweiwöchige Gabe von entweder 75 mg oder 150 mg bei Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung (> 60 %) erforderlich ist.

#### Medikamentöse lipidsenkende Therapie<sup>11, 12</sup>

Das Medikament der ersten Wahl zur Senkung von Cholesterinspiegeln bei primärer Hypercholesterinämie ist die Substanzklasse der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren). Zur Berechnung wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen. Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist neben Pravastatin Simvastatin<sup>13</sup>. Die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin wurden für die Kostendarstellung zugrunde gelegt. Die Fachinformation von Simvastatin enthält eine Dosierungsangabe unter anderem für Patienten mit primärer oder gemischter Hypercholesterinämie. Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg pro Tag. Die maximale Tageshöchstdosis ist 80 mg, die mittlere Standard-Tagesdosis liegt bei 40 mg. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem die maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt wurde, wird bei der Darstellung der Kosten nur die Dosierung von 40 bis 80 mg zugrunde gelegt, auch wenn in Einzelfällen die maximal tolerierte Therapie bei geringeren Dosierungen liegen kann. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie können die Tagesdosen als Einzeldosisgabe erfolgen. Gemäß Fachinformation<sup>14</sup> wird die Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen. In diesem Fall erfolgt die Einnahme auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg und es ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1.095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Statine können mit weiteren Lipidsenkern kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Unangemessenheit von Statinen können diese weiteren Lipidsenker auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden. Folgende Lipidsenker stehen zur Verfügung:

- Anionenaustauscher: zugelassene Anionenaustauscher sind Colesevelam und Colestyramin. Colestyramin ist in die Festbetragsgruppe der Anionenaustauscherharze eingruppiert. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden sowohl die Kosten für Colesevelam als auch Colestyramin dargestellt. Für die Berechnung der Therapiekosten wurden die Kosten für beide Präparate dargestellt. Die Tagesdosis von Colestyramin beträgt bei Erwachsenen 1 - 4 Beutel pro Tag, bzw. max. 6 Beutel pro Tag. Die empfohlene Tagesdosis von Colesevelam bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g (6 - 7 Tabletten), in der Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, ist die empfohlene Tagesdosis 2,5 - 3,75 g (4 - 6 Tabletten).
- Cholesterinresorptionshemmer: Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/ Tag.

<sup>11</sup> Robinson et al. (2011). Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 5, 18–29.

<sup>12</sup> Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 32, 1769–1818.

<sup>13</sup> Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2014 vom 26. September 2013 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

<sup>14</sup> Fachinformation Simvastatin Heumann (Stand April 2015).

- Fibrate: Zu der Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga zählen die Wirkstoffe Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat. Beispielhaft für diese Festbetragsgruppe werden die Kosten für Gemfibrozil angegeben, auch wenn die Kosten für andere Vertreter der Festbetragsgruppe die Jahrestherapiekosten niedriger liegen können. Gemfibrozil ist angezeigt für die Behandlung von primären Hypercholesterinämien und gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, mit einer Tagesdosis von 900 – 1.200 mg. Die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin sollte generell unterbleiben.
- Kombinationspräparate: Ezetimib/Simvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin. Der Dosierungsbereich reicht von 10 mg Ezetimib / 10 mg Statin pro Tag bis zu 10mg Ezetimib / 80 mg Statin pro Tag.

### Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt wöchentlich bis aller 2 Wochen. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

### Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurden für die einzelnen Patientenpopulationen die möglichen Kombinationen der Therapien summiert und im Beschluss eine Spanne der günstigsten und teuersten Kombination abgebildet. Alirocumab kann mit anderen lipidsenkenden Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) angewendet werden. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die einzelnen Patientengruppen lipidsenkende Therapien (mit oder ohne Statine, mit oder ohne Apherese) entsprechend der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Patientengruppe in Frage.

Beispielsweise wird die Spanne für Alirocumab in Kombination mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien folgendermaßen abgebildet: günstigste Kombination: Alirocumab + Statin + 1 weiterer Lipidsenker (Alirocumab alle 2 Wochen + 40 mg Simvastatin + 4 g Colestyramin) und als teuerste Kombination Alirocumab + Statin + 2 weitere Lipidsenker (Alirocumab alle 2 Wochen + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib).

Die Angabe der Kosten der LDL-Apherese setzt sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung): 15,55 € [Stand 2016] und der Sachkostenpauschale zusammen. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt nach Auskunft von 12 von den von ihm angefragten 17 Kassenärztlichen Vereinigungen eine Spanne der Sachkostenpauschale von 869,20 € bis 1.278,23 €. Durch die unterschiedliche Anzahl der LDL-Apherese Behandlungen ergibt sich eine Kostenspanne von 26 Behandlungen à 884,75 € bis 52 Behandlungen à 1.293,78 €.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Alirocumab	zyklisch	1 x alle 2 Wochen	26
Lipidsenkende medikamentöse Therapie			
Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Colesevelam	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
Colestyramin	kontinuierlich	1 - 3 x täglich <sup>15</sup>	365
Ezetimib	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gemfibrozil	kontinuierlich	1 - 2 x täglich	365
LDL-Apherese			
LDL-Apherese	zyklisch	wöchentlich bis aller 2 Wochen	26 - 52

<sup>15</sup> Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von Colestyramin für Erwachsene 1 – 4 Beutel pro Tag, bzw. maximal 6 Beutel pro Tag. Die Gabe sollte vor einer Hauptmalzeit erfolgen, somit ergibt sich eine maximal dreimalige Einnahme mit bis zu 2 Beuteln täglich.



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>16</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alirocumab	75 mg/ FP	75 mg aller 2 Wochen	6 FP	26 FP
	150 mg/ FP	150 mg aller 2 Wochen		
Lipidsenkende medikamentöse Therapie				
Simvastatin	40 mg	40 mg	100 Tab.	365 Tab.
	80 mg	80 mg		
Colesevelam	625 mg	2,50 - 3,75 g <sup>17</sup> 3,75 - 4,375 g <sup>18</sup>	180 FTab.	1.460 – 2.555 FTab.
Colestyramin	4 g	4 – 24 g	100 Beutel	365 – 2.190 Beutel
Ezetimib	10 mg	10 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg <sup>19</sup>	10/40 mg	100 Tab.	365 Tab.
Ezetimib/ Atorvastatin	10/40 mg <sup>19</sup>	10/40 mg	100 FTab.	365 FTab.
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	900 mg – 1.200 mg	100 FTab.	365 – 730 FTab.
LDL-Apherese				
LDL-Apherese	nicht zutreffend		nicht zutreffend	26 – 52 Behandlungen

<sup>16</sup> Jeweils größte Packung. Verwendete Abkürzungen: FP = Fertigpen; Tab. = Tabletten; FTab. = Filmtabletten.

<sup>17</sup> In Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin.

<sup>18</sup> Als Monotherapie.

<sup>19</sup> Es sind noch weitere preisgleiche Wirkstärken verfügbar: 10/10 mg, 10/20 mg, 10/80 mg.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alirocumab	2184,15€ (75 mg;150 mg)	2.060,92 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 121,46 € <sup>21</sup> ]
Lipidsenkende medikamentöse Therapie		
Simvastatin <sup>22</sup>	23,97 € (40 mg) 37,73 € (80 mg)	21,17 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 1,03 € <sup>21</sup> ] 33,84 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 2,12 € <sup>21</sup> ]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 10,76 € <sup>21</sup> ]
Colestyramin <sup>22</sup>	66,41 €	60,26 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 4,38 € <sup>21</sup> ]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 20,62 € <sup>21</sup> ]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 €	211,05 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 11,83 € <sup>21</sup> ]
Ezetimib/ Atorvastatin	237,30 €	223,00 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 12,53 € <sup>21</sup> ]
Gemfibrozil <sup>22</sup>	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 1,15 € <sup>21</sup> ] 30,59 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 1,84 € <sup>21</sup> ]
LDL-Apherese		
ggf. LDL-Apherese	-	884,75 € bis 1293,78 €

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2016

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

### **3. Bürokratiekosten**

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

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>21</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>22</sup> Festbetrag.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 30. Januar 2015 eingegangen am 16. Februar 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 15. April 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 23. Juli 2015 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. September 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. Oktober 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. November 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Alirocumab ist der 15. November 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. November 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alirocumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. März 2016 statt.

Mit den Schreiben vom 22. sowie vom 30. März 2016 wurde das IQWiG mit der ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. April 2016 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. April 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. September 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Änderung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	7. März 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016 22./30. März 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	29. März 2016 5. April 2016 19. April 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	4. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Alirocumab**

Vom 4. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 04. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 07.06.2016 B1), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alirocumab wie folgt ergänzt:

## Alirocumab

Beschluss vom: 4. Mai 2016

In Kraft getreten am: 4. Mai 2016

BAnz AT 16.06.2016 B3

### Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent<sup>®</sup> 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.

Die Wirkung von Praluent<sup>®</sup> auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

### Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapie-limitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

Studie: COMBO II (zum Zeitpunkt 52 Wochen)

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe Alirocumab + Statin		Kontrollgruppe Ezetimib + Statin		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	172	1 (0,6)	87	1 (1,1)	0,51 [0,03; 7,99]; 0,621 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Kardiovaskuläre Ereignisse (adjustiert, aus UE- Erhebung)	172	8 (4,7)	87	4 (4,6)	1,20 [0,44; 3,30]; 0,723 <sup>b</sup>
Tod infolge KHK <sup>c</sup>	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
Nicht-tödlicher MI	172	3 (1,7)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,791 <sup>d</sup>
Tödlicher/ nicht- tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>e</sup>	172	0 (0)	87	0 (0)	k. A.; > 0,999 <sup>d</sup>
Krankenhausauf- enthalt aufgrund instabiler Angina	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
Krankenhausauf- enthalt wegen Herzinsuffizienz	172	0 (0)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,175 <sup>d</sup>

Endpunkt- kategorie  Endpunkt	Interventions- gruppe Alirocumab + Statin		Kontrollgruppe Ezetimib + Statin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation	172	7 (4,1)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,851 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	172	136 (79,1)	87	65 (74,7)	-
SUE	172	35 (20,3)	87	19 (21,8)	0,93 [0,57; 1,53]; 0,780 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	172	14 (8,1)	87	7 (8,0)	1,01 [0,42; 2,41]; 0,979 <sup>b</sup>
Allg. allergische Reaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle	172	18 (10,5)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,053 <sup>d</sup>
<p>a: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche während der Behandlung zum Tode führten  b: Chi<sup>2</sup>-Test  c: schließt Todesfälle unbekannter Ursache mit ein  d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)  e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis;  N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;  vs.: versus</p>					



Endpunkt-kategorie	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Intervention vs. Kontrolle
	Alirocumab + Statin			Ezetimib + Statin			
Endpunkt	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt</b>							
LDL-C (mg/dl)	171	99,8 (29,8)	-51,3 (2,9)	86	102,6 (31,3)	-12,1 (4,0)	-39,2 [-48,4; -29,9] <0,001 <sup>c</sup>
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.  b: MMRM-Auswertung der ITT Population  c: Berechnung des IQWiG aus der Angabe des 95%-KI  d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)  e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein</p> <p>ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

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

Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

ca. 270.000 Patienten

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapie-limitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

ca. 1.750 Patienten

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

ca. 1.500 Patienten

### Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)

## Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

### Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a) <u>Patienten, für die Statine infrage kommen</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen	
Alirocumab in Kombination mit einem Statin <sup>1</sup>	9.007,92 € - 9.054,17 €
Alirocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>2</sup>	9.227,87 € - 12.037,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3.106,70 €
b) <u>Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statintoleranz nicht infrage kommt</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind	
Alirocumab (Monotherapie)	8.930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>4</sup>	9.150,60 € - 11.913,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Andere Lipidsenker ( Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	

<sup>1</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin.

<sup>2</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin + 4 g Colestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

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

<sup>4</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 4 g Colestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Fibrate	111,65 € - 164,83€
Anionenaustauscher	219,95 € - 2.736,41 €
Cholesterinresorptionshemmer	637,69 €
c) <u>Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</u>	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien	
Alirocumab (Monotherapie)	8.930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inkl. Apherese) <sup>5</sup>	31.934,15 € - 79.313,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) (ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie)	
LDL-Apherese	23.003,50 € - 67.276,56 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € - 3.106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Mai 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>5</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Behandlungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (alle 2 Wochen) bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (jede Woche) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Alirocumab**

**Vom 4. Mai 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 07.06.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alirocumab wie folgt ergänzt:

**Alirocumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die Statine infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



- c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:  
– LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Studienergebnisse

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

- a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

Studie: COMBO II (zum Zeitpunkt 52 Wochen)

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + Statin		Kontrollgruppe Ezetimib + Statin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>a</sup>	172	1 (0,6)	87	1 (1,1)	0,51 [0,03; 7,99]; 0,621 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Kardiovaskuläre Ereignisse (adjustiert, aus UE-Erhebung)	172	8 (4,7)	87	4 (4,6)	1,20 [0,44; 3,30]; 0,723 <sup>b</sup>
Tod infolge KHK <sup>c</sup>	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
Nicht-tödlicher MI	172	3 (1,7)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,791 <sup>d</sup>
Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall <sup>e</sup>	172	0 (0)	87	0 (0)	k. A.; > 0,999 <sup>d</sup>
Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina	172	1 (0,6)	87	0 (0)	k. A.; 0,572 <sup>d</sup>
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	172	0 (0)	87	1 (1,1)	k. A.; 0,175 <sup>d</sup>
Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation	172	7 (4,1)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,851 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität	keine Daten verfügbar				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	172	136 (79,1)	87	65 (74,7)	–
SUE	172	35 (20,3)	87	19 (21,8)	0,93 [0,57; 1,53]; 0,780 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	172	14 (8,1)	87	7 (8,0)	1,01 [0,42; 2,41]; 0,979 <sup>b</sup>
Allg. allergische Reaktionen und Reaktionen an der Einstichstelle	172	18 (10,5)	87	3 (3,4)	k. A.; 0,053 <sup>d</sup>

a: Anzahl der unerwünschten Ereignisse, welche während der Behandlung zum Tode führten

b: Chi<sup>2</sup>-Test

c: schließt Todesfälle unbekannter Ursache mit ein

d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)

e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein

KI: Konfidenzintervall; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Alirocumab + Statin			Kontrollgruppe Ezetimib + Statin			Intervention vs. Kontrolle  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SD)	
Ergänzender Endpunkt							
LDL-C (mg/dl)	171	99,8 (29,8)	- 51,3 (2,9)	86	102,6 (31,3)	- 12,1 (4,0)	- 39,2 [- 48,4; - 29,9] < 0,001 <sup>c</sup>

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MMRM-Auswertung der ITT Population

c: Berechnung des IQWiG aus der Angabe des 95 %-KI

d: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994)

e: schließt unspezifizierte Schlaganfälle mit ein

ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

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

Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

a) Für Patienten, für die Statine infrage kommen:

ca. 270 000 Patienten

b) Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

ca. 1 750 Patienten

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

ca. 1 500 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Praluent® (Wirkstoff: Alirocumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)

## 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a) Patienten, für die Statine infrage kommen	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen	
Alirocumab in Kombination mit einem Statin <sup>1</sup>	9 007,92 € – 9 054,17 €
Alirocumab in Kombination mit einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>2</sup>	9 227,87 € – 12 037,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €
b) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Statinintoleranz nicht infrage kommt	

<sup>1</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin.

<sup>2</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 40 mg Simvastatin + 4 g Cholestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind	
Alirocumab (Monotherapie)	8 930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien <sup>4</sup>	9 150,60 € – 11 913,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Andere Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Fibrate	111,65 € – 164,83 €
Anionenaustauscher	219,95 € – 2 736,41 €
Cholesterinresorptionshemmer	637,69 €
c) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	
Zu bewertendes Arzneimittel: Alirocumab Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien	
Alirocumab (Monotherapie)	8 930,65 €
Alirocumab in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien (inklusive Apherese) <sup>5</sup>	31 934,15 € – 79 313,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) (gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie)	
LDL-Apherese	23 003,50 € – 67 276,56 €
Lipidsenkende Therapie <sup>3</sup>	77,27 € – 3 106,70 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2016, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Mai 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>4</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Dosierungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + 4 g Cholestyramin bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

<sup>5</sup> Die Spanne errechnet sich aus folgenden Behandlungen: Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (alle 2 Wochen) bis Alirocumab (alle 2 Wochen) + LDL-Apherese (jede Woche) + 80 mg Simvastatin + 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. November 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Alirocumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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



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

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

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

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

### **3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Alirocumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-11-15-D-194)

- [Modul 1 \(569.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1210/2015-11-02\\_Modul1\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1210/2015-11-02_Modul1_Alirocumab.pdf))
- [Modul 2 \(664.2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1211/2015-11\\_02\\_Modul2\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1211/2015-11_02_Modul2_Alirocumab.pdf))

- [Modul 3A \(1.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1212/2015-11-02\\_Modul3A\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1212/2015-11-02_Modul3A_Alirocumab.pdf))
- [Modul 3B \(1.5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1213/2015-11-02\\_Modul3B\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1213/2015-11-02_Modul3B_Alirocumab.pdf))
- [Modul 3C \(1.5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1214/2015-11-02\\_Modul3C\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1214/2015-11-02_Modul3C_Alirocumab.pdf))
- [Modul 4A \(7.3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1215/2015-11-02\\_Modul4A\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1215/2015-11-02_Modul4A_Alirocumab.pdf))
- [Modul 4B \(3.0 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1216/2015-11-02\\_Modul4B\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1216/2015-11-02_Modul4B_Alirocumab.pdf))
- [Modul 4C \(1.8 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1217/2015-11-02\\_Modul4C\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1217/2015-11-02_Modul4C_Alirocumab.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(306.1 kB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1219/2016-02-15\\_Informationen%20zur%20zVT\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1219/2016-02-15_Informationen%20zur%20zVT_Alirocumab.pdf))

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

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

- 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.

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Behandlung von Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

1. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, und für die Statine infrage kommen:
  - maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

2. Für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:
  - andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie.
3. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
  - LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen).

Vorausgesetzt für die LDL-Apherese wird grundsätzlich eine über mindestens zwölf Monate dokumentierte maximale tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende und diätetische Therapie ist möglich und sollte in geeigneter Weise erhoben werden. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

Stand der Information: September 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(421.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.03.2016
- Mündliche Anhörung: 22.03.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Alirocumab - 2015-11-15-D-194*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

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

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2016** elektronisch an den G-BA

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

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Alirocumab - 2015-11-15-D-194*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 22.03.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.03.2016 unter

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### 4. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.03.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 11.03.2016

#### **Ablauf**

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

## 5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	07.03.2016
Pfizer Pharma GmbH	07.03.2016
Amgen GmbH	07.03.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	07.03.2016
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	07.03.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	07.03.2016
Herr Pähler (CholCo e.V.: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen)	03.03.2016
Herr Prof. Dr. Klose (gemeinsame Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen)	05.03.2016
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	07.03.2016
Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	07.03.2016

## 6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Art, Fr. Dr. Paar, Hr. Prof. Dr. Rosenfeld, Fr. Dr. von Stritzky, Hr. Dr.
Pfizer Pharma GmbH	Volz, Hr. Hradetzky, Fr. Dr.
Amgen GmbH	Grajer, Hr. Dr. Schludi, Fr. Dr.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Mühlbauer, Hr. Prof. Dr. Schneider, Fr. Dr.
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Anton, Hr. Gebhardt, Hr.
Herr Pähler (CholCo e.V.: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen)	
Herr Prof. Dr. Klose (gemeinsame Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen)	Vogt, Fr. Dr. Steinhagen-Thiessen, Fr. Prof. Dr.



Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr. (DDG) Bitzer, Fr. (DDG) Klör, Hr. Prof. Dr. (Lipid-Liga) Grützmaker, Hr. Prof. Dr. (Lipid-Liga) Nowak, Hr. Prof. (DGK) Laufs, Hr. Prof. (DGK)
Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (dgaf)	März, Hr. Prof. Dr. Lorkowski, Hr. Prof. Dr.

## 6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Art, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Paar, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rosenfeld, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
von Stritzky, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Volz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hradetzky, Fr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Grajer, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schludi, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schneider, Fr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gebhardt, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Klose (gemeinsame Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipidambulanzen)						
Vogt, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
Steinhagen-Thiessen, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)						
Müller-Wieland, Hr. Prof. Dr. (DDG)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bitzer, Fr. (DDG)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Klör, Hr. Prof. Dr. (Lipid-Liga)	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Grützmacher, Hr. Prof. Dr. (Lipid-Liga)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Nowak, Hr. Prof. (DGK)	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Laufs, Hr. Prof. (DGK)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)						
März, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Lorkowski, Hr. Prof. Dr	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

## 7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 7.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04.03.2016
Stellungnahme zu	Alirocumab/Praluent
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alirocumab (Praluent®) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (mAb) und ist begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li><li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [1].</li></ul> <p>Das primäre Ziel der Behandlung ist die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch eine Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C).</p> <p>Am 15.11.2015 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) ein Nutzendossier nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 15.02.2016 veröffentlicht.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung der Stellungnahme</u></b></p> <p>Das IQWiG bewertet die vom pU identifizierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab als nicht relevant. Gründe sind</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. „Falsche Population“</li> <li>2. „Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie“</li> <li>3. Studiendauer zu kurz</li> </ol> <p>Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt:</p> <p><b>Zu 1. „Falsche Population“:</b></p> <p>Die Definition der „<i>high intensity</i>“ Statindosen (40-80 mg Atorvastatin, 20-40 mg Rosuvastatin, 80 mg Simvastatin) ist adäquat, um eine <b>maximal verträgliche</b> Statintherapie bei den Patienten abzubilden. Das ODYSSEY Studienprogramm wurde von der EMA ohne Einschränkungen für die Zulassung und die Definition des Anwendungsgebietes herangezogen [2]. Als Rationale für die Festlegung der Statindosen-Spannen wird die Leitlinie der AAC/AHA herangezogen, die „<i>high intensity</i>“ Statine als Statindosen klassifiziert, mit denen eine 50%ige LDL-C-Senkung erreicht wird. Das gilt für Atorvastatin (40)-80 mg und Rosuvastatin 20-(40) mg [3]. Daneben wurde bereits nachgewiesen, dass eine Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-C-Senkung führt, sondern lediglich zu einer Steigerung der LDL-C-Senkung um etwa 6 % (rule-of-six) [4]. Im Rahmen der STELLAR Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosen untersucht wurden, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg auf 80 mg lediglich eine zusätzliche LDL-Senkung von 3,3 % [5]. Ein vergleichbarer Effekt bezüglich Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I Studie zu sehen: Hier führte eine Verdopplung</p>	<p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer mehrere Studien zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen vor. Die Bewertung der Studien ergab, dass nicht alle vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V herangezogen werden können.</p> <p><u>Zu (1) „Falsche Population“:</u></p> <p>Für die Patientenpopulation a) ist die Voraussetzung für eine Anwendung von Alirocumab das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie. Dieses Kriterium wurde jedoch nur bei 2 Studien zum Großteil erfüllt (FH I, FH II). Bei den anderen 7 Studien wurden die Patienten mit einer teilweise gegenüber der max. zugelassenen Dosierung deutlich reduzierten Statindosis behandelt. <u>Dabei wurden in einigen Studienprotokollen die Grenzwerte für die jeweiligen Statine a priori festgelegt, die zum Teil deutlich von der jeweiligen Maximaldosis gemäß Fachinformation abweichen.</u> Zudem konnten auch Patienten eingeschlossen werden, für die im Ermessen des Prüfarztes deutlich reduzierte Statindosen angezeigt waren. Die Gründe für diese Abweichungen wurden in Erfassungsbögen dokumentiert, <u>jedoch ist für einige dieser Gründe weder im Dossier noch im Studienprotokoll dargelegt, vor welchem Hintergrund diese Kriterien eine Reduktion der Dosis erfordern.</u></p> <p>Aus diesem Grund kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass alle Patienten mit einer maximal verträglichen Statintherapie vortherapiert waren.</p> <p>Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinin-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Atorvastatin-Dosis von 40 mg auf 80 mg ebenfalls zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von nur 4,8 % (siehe Modul 4A, Seite 107). Es ist daher angemessen, eine Dosis von 40 mg Atorvastatin (oder 20 mg Rosuvastatin) mit der maximalen Statindosis dieses Wirkstoffs gleichzusetzen; dies umso mehr, als in der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine <b>maximal verträgliche</b> lipidsenkende Therapie gefordert wird. Zuletzt wurde ein von der Statindosis unabhängiger positiver Effekt von Alirocumab auf die LDL-C-Senkung überzeugend in Subgruppenanalysen bezüglich der Gruppe „<i>high intensity</i>“ Statin (ja/nein) gezeigt; keine der untersuchten Studien zeigte einen signifikanten Interaktions-p-Wert für eine Effektmodifikation (siehe Modul 4A, Tabelle 4-57, Seite 182).</p> <p><b>Fazit zu 1.:</b> Eine Dosis von 40 mg Atorvastatin (oder 20 mg Rosuvastatin) kann in diesem Zusammenhang mit einer maximalen Statindosis gleichgesetzt werden.</p>	<p>toleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt. Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis<sup>28</sup> und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTERNATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt. Da sich in diesem Therapiearm keine erhöhte Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statinintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht.</p> <p>Wie bereits für die Patientenpopulation a) beschrieben, ist auch für die Patientenpopulation c) unklar, ob alle Patienten vor Einschluss in die Studie ESCAPE eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen.</p> <p><u>Zu (2) „Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie“:</u> Für die Patientenpopulation a) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

<sup>28</sup> Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zu 2. „Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie“:</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie“ zur Lipidsenkung in den Placebo-kontrollierten Studien nicht umgesetzt. Bei den Patienten im Placebo-Arm hätte eine Optimierung der Therapie nach Studieneinschluss stattfinden müssen. Dieser Einschätzung folgt Sanofi nicht, da aus der Formulierung der zVT eine solche Forderung nicht hervorgeht. Die Behandlung der Patienten im Rahmen der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der maximal tolerierten Dosis Statin nach Ermessen des Prüfarztes bzw. mit einer Hochdosis-Statintherapie</li> <li>• einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie</li> <li>• der Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium</li> </ul> <p>umfasst alle Voraussetzungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Rahmen des Dossiers wurden alle Studien – unabhängig von der Definition des Komparators – metaanalytisch zusammengefasst. In diesem „Studienpool“ befinden sich Patienten mit unterschiedlichsten Therapieregimen, die in der Gesamtheit die zVT abbilden.</p> <p><b>Fazit zu 2.:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in den herangezogenen Studien angemessen umgesetzt.</p>	<p>die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Jedoch wurden die Patienten in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder mit Alirocumab bzw. im Kontrollarm mit Placebo behandelt, sodass die Patienten im Kontrollarm keine weitere lipidsenkende Therapie – außer der unveränderbaren Fortführung der Therapie mit einem Statin – erhielten. Dies entspricht jedoch nicht der Vorgabe, die Patienten mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung zu behandeln. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden nur etwa 26 % bzw. 30 % der Patienten zusätzlich zu Statinen mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt. <u>Da ein Großteil der Patienten, im Vergleichsarm die LDL-C-Zielwerte nicht erreichte, jedoch auch teilweise keine weiteren Lipidsenker erhielt, kann insgesamt nicht beurteilt werden, ob diese Patienten tatsächlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhielten.</u></p> <p>In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden Patienten eingeschlossen, die eine Basisdosis von 20 mg bzw. 40 mg Atorvastatin (OPTIONS I) und 10 mg bzw. 20 mg Rosuvastatin (OPTIONS II) erhielten. In diesen Studien wurde die <u>Statindosis statisch festgelegt und nicht an die individuellen Erfordernisse der einzelnen Patienten angepasst.</u> Dieses Vorgehen entspricht weder der Versorgungsrealität noch der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Patienten im Ezetimib-Arm der beiden Studien OPTIONS I und II erhielten zusätzlich zu Statinen eskalierend Ezetimib, jedoch wurden auch diese Patienten teilweise nicht mit der Statin-Maximaldosis behandelt und <u>eine Anpassung dieser Dosis war während Studiendauer nicht möglich.</u> Aus diesem Grund ist auch bei diesen Studien die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet.</p> <p>In der Studie COMBO II erhielten die Patienten wie in den Studien OP-</p>

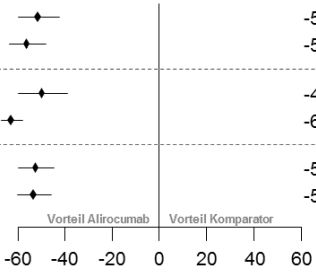
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zu 3. Studiendauer zu kurz:</u></p> <p>Das IQWiG definiert für alle Fragestellungen innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr. Dabei verweist das Institut auf die aktuellen Vorgaben der EMA-Leitlinie. Diese Inter-</p>	<p>TIONS I und II eine <u>Basisstatindosis, welche in der Studie nicht angepasst werden durfte</u> und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab oder Ezetimib. Den Unterlagen des Dossiers war nicht zu entnehmen, aus welchen Gründen die Patienten diese geringeren Statindosen erhielten. Das Vorgehen in der Studie kann daher nicht als maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung betrachtet werden. Aus diesem Grund wurde nicht das gesamte Patientenkollektiv der Studie COMBO II für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern die Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde (etwa 36% der gesamten Studienpopulation), ausgewertet.</p> <p>Wie bereits für die Patientenpopulation a) beschrieben, ist auch für die Patientenpopulation c) unklar, ob alle Patienten eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung (zusätzlich zur Apherese) während der Studie erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen.</p> <p><u>Zu (3) „Studiendauer zu kurz:“</u></p> <p>Für keine der vorgelegten Studien war eine zu kurze Studiendauer ein <i>alleiniger</i> Ausschlussgrund; jedoch wurde in den Tragenden Gründen darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen wird, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pretation ist nach Auffassung des pU nicht angemessen. In der Leitlinie heißt es nämlich wie folgt [6]: <i>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response“</i>.</p> <p>Die Studiendauer sollte demnach endpunktspezifisch betrachtet werden, deshalb können auch Studien von 3 oder 6 Monaten ausreichend sein, um einen klinisch relevanten Therapieeffekt zu zeigen.</p> <p>Im Beratungsverfahren zum Studiendesign der ESCAPE-Studie vom 08.05.2014, festgehalten in der finalen Niederschrift vom 06.06.2014, hat der G-BA die hier vom pU vertretene Auffassung bereits schriftlich bestätigt: <i>„Die entsprechende Leitlinie der EMA sieht 3 bis 12 Monate als ausreichend an, abhängig von den jeweiligen Endpunkten und Wirkmechanismen.“</i></p> <p><b>Fazit zu 3.:</b> Die Festlegung einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten ist auf Basis der EMA-Leitlinie nicht begründbar und somit nicht angemessen. Die Studiendauer ist in Abhängigkeit der Zielsetzung der Studie (z.B. LDL-C-Änderung, Reduktion der Apheresefrequenz) zu bestimmen.</p> <p>Berücksichtigung der <b>formalen Aspekte</b> Population, Vergleichstherapie und Studiendauer:</p> <p>Aus den genannten, formalen Gründen erfolgte <b>keine inhaltliche Bewertung des Nutzendossiers durch das IQWiG</b>. Um den tatsächlichen Effekt der formalen Anforderungen auf die Wirksamkeit von Alirocumab zu untersuchen, wurden für die Aspekte der Population [7] und Vergleichstherapie [8] Subgruppenanalysen der Placebo-kontrollierten Studien durchgeführt und diese wiederum metaanalytisch zusammengefasst. Dabei wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt:</p>	<p>Endpunkte beurteilen zu können.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Population:</u> Als „richtige Population“ gemäß IQWiG wurden die Patienten definiert, die mit 80 mg Atorvastatin, 40 mg Rosuvastatin, 80 mg Simvastatin oder einer niedrigeren Statindosis aufgrund von Nebenwirkungen („Muscle symptoms and/or increase CPK“) behandelt wurden. Als „falsche Population“ gemäß IQWiG wurden alle übrigen Patienten definiert.</li><li>• <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Als „richtige Vergleichstherapie“ gemäß IQWiG wurden die Patienten definiert, die Ezetimib als zusätzliche lipidsenkende Therapie erhalten haben. Dieser Festlegung liegt die Annahme zugrunde, dass alle Patienten, die trotz einer Statintherapie zusätzlich Ezetimib erhalten, als maximal toleriert behandelt gelten. Als „falsche Vergleichstherapie“ gemäß IQWiG wurden alle Patienten ohne Ezetimib-Behandlung definiert.</li></ul> <p>Bezüglich der unzureichenden Studiendauer gemäß IQWiG wurden die Meta-Analysen der Placebo-kontrollierten Studien aus Modul 4A verwendet.</p> <p>Die nachfolgende Abbildung stellt die Ergebnisse der oben genannten Analysen gegenüber und zeigt auf, dass die Wirksamkeit von Alirocumab bezüglich der prozentualen LDL-C-Änderung (angegeben in adjustierten Mittelwertsdifferenzen, <i>Least Square Mean Differences</i> (LSMD)) <b>unabhängig von den formalen Einwänden</b> besteht:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes</b> (Meta-Analysen der Studien: FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LSMD</th> <th>95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Falsche Population“</td> <td>-51.14</td> <td>[-59.69; -42.59]</td> </tr> <tr> <td>„Richtige Population“</td> <td>-55.91</td> <td>[-63.68; -48.14]</td> </tr> <tr> <td>„Falsche Vergleichstherapie“</td> <td>-49.49</td> <td>[-60.12; -38.86]</td> </tr> <tr> <td>„Richtige Vergleichstherapie“</td> <td>-62.64</td> <td>[-67.24; -58.04]</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer kurz (24 Wochen)</td> <td>-52.26</td> <td>[-59.77; -44.75]</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer lang (52 Wochen)</td> <td>-53.18</td> <td>[-60.62; -45.74]</td> </tr> </tbody> </table>  <p><b>Definition (Population)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Richtig:</b> 80mg Atorvastatin, 40mg Rosuvastatin, 80mg Simvastatin <b>oder</b> niedrigere Statindosis, die für den Patienten wegen Nebenwirkungen („Muscle symptoms and/or increase CPK“) als geeignet erachtet wurde.</li> <li>• <b>Falsch:</b> Alle anderen Statindosen</li> </ul> <p><b>Definition (Vergleichstherapie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Richtig:</b> Ezetimib als zusätzliche lipidsenkende Therapie</li> <li>• <b>Falsch:</b> Ohne Ezetimib als zusätzliche lipidsenkende Therapie</li> </ul> <p>Die Studie COMBO II erfüllt darüber hinaus die formalen Anforderungen des IQWiG hinsichtlich der Studiendauer und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Eskalation der lipidsenkenden Therapie mit Ezetimib). Der Aspekt der „richtigen Population“ wurde laut IQWiG jedoch nicht erfüllt. Daher hat Sanofi auch bei der Studie COMBO II eine Subgruppenanalyse durchgeführt, welche grundsätzlich <b>die formalen Anforderungen des IQWiG hinsichtlich Patientenpopulation, zVT und Studiendauer</b> erfüllt. Die folgende Abbildung zeigt beispielhaft, dass ein deutlicher Vorteil von Alirocumab gegenüber Ezetimib bezüglich der LDL-C-Reduktion nach 52 Wochen besteht und dass auch bei der COMBO II-Studie der formale Einwand „falsche Population“ keine Rolle spielt, sondern dass insbesondere die vom IQWiG als „richtig“ angesehene Population besonders profitiert::</p>		LSMD	95%-KI	„Falsche Population“	-51.14	[-59.69; -42.59]	„Richtige Population“	-55.91	[-63.68; -48.14]	„Falsche Vergleichstherapie“	-49.49	[-60.12; -38.86]	„Richtige Vergleichstherapie“	-62.64	[-67.24; -58.04]	Studiendauer kurz (24 Wochen)	-52.26	[-59.77; -44.75]	Studiendauer lang (52 Wochen)	-53.18	[-60.62; -45.74]	<p>Siehe Ausführungen zur Studie COMBO II (Punkt „<u>ODYSSEY COMBO II: Studienpopulation + zVT</u>“) auf Seite 63.</p>
	LSMD	95%-KI																				
„Falsche Population“	-51.14	[-59.69; -42.59]																				
„Richtige Population“	-55.91	[-63.68; -48.14]																				
„Falsche Vergleichstherapie“	-49.49	[-60.12; -38.86]																				
„Richtige Vergleichstherapie“	-62.64	[-67.24; -58.04]																				
Studiendauer kurz (24 Wochen)	-52.26	[-59.77; -44.75]																				
Studiendauer lang (52 Wochen)	-53.18	[-60.62; -45.74]																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p><b>Prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes (52 Wochen)</b> (Studie: COMBO II)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>LSMD</th> <th>95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Falsche Population“</td> <td>-27.3</td> <td>[-33.7; -20.8]</td> </tr> <tr> <td>„Richtige Population“</td> <td>-38.0</td> <td>[-46.4, -29.6]</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Definition (Population)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Richtig:</b> 80mg Atorvastatin, 40mg Rosuvastatin, 80mg Simvastatin <b>oder</b> niedrigere Statindosis, die für den Patienten wegen Nebenwirkungen („Muscle symptoms and/or increase CPK“) als geeignet erachtet wurde.</li> <li>• <b>Falsch:</b> Alle anderen Statindosen</li> </ul> <p><b>Sanofi fordert eine inhaltliche Bewertung der COMBO II</b> zumindest auf Basis der relevanten Subgruppenanalyse, die alle formalen Anforderungen des IQWiG erfüllt. Die detaillierten Ergebnisse der relevanten Subpopulation werden im speziellen Teil ab Seite 18 dargestellt [7].</p>		LSMD	95%-KI	„Falsche Population“	-27.3	[-33.7; -20.8]	„Richtige Population“	-38.0	[-46.4, -29.6]	
	LSMD	95%-KI								
„Falsche Population“	-27.3	[-33.7; -20.8]								
„Richtige Population“	-38.0	[-46.4, -29.6]								
<p>Bedingt durch die Position des IQWiG, die Nutzenbewertung auf rein formale Aspekte zu reduzieren, erfolgte leider auch keine inhaltliche Auseinandersetzung mit den zentralen Fragen der Hypercholesterinämie-Therapie,</p> <p>insbesondere <b>der Patientenrelevanz von LDL-C</b> als valides Surrogat im Anwendungsgebiet.</p> <p>Die stark ausgeprägte, positive Korrelation zwischen hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde durch Studien zur Pathophysiologie, epidemiologische Studien, genetische Studien, klinische Studien sowie zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien (RCT) – unabhängig vom LDL-C-modulierenden Wirkprinzip – hinreichend belegt (ausführliche Argumentation unter spez. Aspekte, S. 24).</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p>									

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Aus Sicht des IQWiG ist die <b>Herleitung der Zielpopulation</b> bezüglich aller Teilanwendungsgebiete mit Unsicherheiten behaftet und nicht quantifizierbar.</p> <p>Valide Daten zur Epidemiologie der Hypercholesterinämie, differenziert nach kardiovaskulären Vor- bzw. Begleiterkrankungen, nach der Art der Behandlung (in Abhängigkeit der Compliance) sowie in Abhängigkeit der LDL-C Zielwerterreichung liegen für Deutschland nicht vor.</p> <p>Jede Quantifizierung einer Zielpopulation, die nicht unmittelbar das Ergebnis einer Vollerhebung ist, basiert – abhängig vom Teilanwendungsgebiet – somit auf Einschränkungen und Annahmen und ist aus diesem Grund zwangsläufig mit Unsicherheiten verbunden. In Anlehnung an die Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften zur Durchführung epidemiologischer Untersuchungen, hat der pU unter Anwendung größtmöglicher Sorgfalt eine bestmögliche Schätzung der drei Teilpopulationen vorgenommen.</p> <p>Die für das IQWiG nicht nachvollziehbaren Annahmen wird Sanofi bei den „Spezifischen Aspekten“ erläutern.</p> <p>An dieser Stelle möchte Sanofi auf die bereits im Dossier angekündigte, aktualisierte Schätzung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet B (Hauptstudie auf Basis der Daten der Datentransparenzverordnung [DaTraV, DIMDI], Vollerhebung aller GKV-Versicherten) sowie der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C hinweisen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Herleitung der Zielpopulation</u>“ auf Seite 90.</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="138 1238 645 1286">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="645 1238 1099 1324" rowspan="2">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> </tr> <tr> <th data-bbox="138 1286 309 1324">Kodierung<sup>1</sup></th> <th data-bbox="309 1286 645 1324">Kurzbezeichnung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kodierung <sup>1</sup>	Kurzbezeichnung				
Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation							
Kodierung <sup>1</sup>	Kurzbezeichnung								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
B	Patienten mit einer Statin-Intoleranz <sup>2</sup>	2.245	
C	Patienten mit therapierefraktären Verläufen <sup>3</sup>	1.472 bis 12.808 und 41.082	
<p>1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>2: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht in Frage kommt (Patienten mit Statinintoleranz).</p> <p>3: Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen und bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.</p> <p><b>Anmerkung:</b> Die hergeleitete Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C ist eine Teilpopulation der im Dossier angegebenen gesamten Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet A von 269.262 95 % KI [268.271; 270.256].</p>			
<p>Die Methodik der Analysen wird im Detail im Rahmen der „Spezifischen Aspekte“ beschrieben und diskutiert.</p>			

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Stellungnahme von Sanofi werden unterschiedliche Themen kommentiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG NB) angesprochen wurden. Es handelt sich dabei um die folgenden übergeordneten Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendesign</li> <li>• Patientenrelevante Endpunkte</li> <li>• Herleitung der Zielpopulation</li> <li>• Kosten</li> </ul>	
<b>Studiendesign</b>		
S. 22	<p><b>Studiendauer (ESCAPE)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „(...) Leitlinie der EMA (...) 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</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fragestellungen eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt. (...)</i></p> <p><i>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“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG bezieht sich in seiner Argumentation für eine Studiendauer von 12 Monaten auf die EMA-Leitlinie. Dabei interpretiert das IQWiG den Text der Leitlinie nicht angemessen. In der Leitlinie heißt es wie folgt [6]: <i>Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.</i></p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6 verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.</p> <p>Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl<sup>29</sup>. Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-</p>

<sup>29</sup> Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studiendauer sollte demnach endpunktspezifisch betrachtet werden, deshalb können auch Studien von 3 oder 6 Monaten ausreichend sein, um einen klinisch relevanten Therapieeffekt zu zeigen.</p> <p>Am 08. Mai 2014 fand eine Frühberatung zum Studiendesign der ESCAPE statt (2014-B-011) [9]. In diesem Zusammenhang erfolgte ein Austausch zu der geeigneten Studiendauer mit dem G-BA. In der Niederschrift vom 06.06.2014 (2014-B-011) äußerte sich der G-BA wie folgt [9]: „Die entsprechende Leitlinie der EMA sieht 3 bis 12 Monate als ausreichend an, abhängig von den jeweiligen Endpunkten und Wirkmechanismen. Aus den vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass die gewählte Studiendauer von 18 Wochen bezüglich der Zielsetzung der Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat ist.“ Eine anerkannte Studiendauer durch den G-BA im Rahmen einer Frühberatung zum Studiendesign ist gewissermaßen mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA gleichzusetzen. Daher müssen die Aussagen des G-BA vom IQWiG berücksichtigt werden.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Über die geeignete Studiendauer muss endpunktspezifisch entschieden werden. Die gewählte Studiendauer von 18 Wochen in der Studie ESCAPE ist bezüglich der Zielsetzung der Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat.</p> <p><b>Aktueller Stand zur Auswertung der ODYSSEY ESCAPE:</b></p>	<p>Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1 einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relativen Senkung des LDL-C-Wertes <i>allein</i> keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (&lt; 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Zeitpunkt der schriftlichen Stellungnahme liegen noch keine Daten zur Studie ODYSSEY ESCAPE vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist. Der erste Datenschnitt zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ist jedoch bereits erfolgt; die Ergebnisse in Form eines Key Results Memos werden Sanofi Mitte März vorliegen, so dass die Daten im Rahmen der mündlichen Anhörung diskutiert werden können. Zum jetzigen Zeitpunkt ist daher noch keine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens möglich.</p> <p>Das Design der Studie ODYSSEY ESCAPE [10] ist grundsätzlich geeignet einen patientenrelevanten Zusatznutzen gemäß Kapitel 5 „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35 a SGB V“ der Verfahrensordnung des G-BA zu zeigen.</p> <p>Es wird erwartet, dass die Behandlung mit Alirocumab einen Zusatznutzen gegenüber der LDL-Apherese hinsichtlich folgender Endpunkte gemäß § 3 VerfO zeigen wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des Gesundheitszustandes (Verringerung der Apherese-Frequenz und damit weniger häufige Aufenthalte in ambulanten bzw. stationären Apherese-Einrichtungen)</li> <li>• Verringerung von Nebenwirkungen (durch den Wegfall der typischen, mit einer Apheresebehandlung verbundenen unerwünschten Begleiterscheinungen)</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul>	<p>ten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.</p> <p>Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p><u>Fazit:</u> Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	<p><b>ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statintoleranz</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Die Definition der „Statintoleranz“ 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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Scientific Guideline der EMA zur Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen wird eine Statintoleranz wie folgt beschrieben [6]:</p> <p>„There is no consensus definition for statin intolerance, but there should be documented evidence of intolerance due to emerging AEs to 2 different statins (administered in doses required to achieve the target LDL-C level).“</p> <p>Somit liegt eine Statintoleranz vor, wenn ein Patient zwei unterschiedliche Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht verträgt. Im Rahmen des ODYSSEY-Studienprogramms wurde die Statintoleranz wie folgt operationalisiert:</p> <p>Ein Patient gilt als statintolerant, wenn er zwei unterschiedliche Statine (ein Statin in der niedrigsten Dosis und ein Statin in einer beliebigen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen Dosis) aufgrund von skelettomuskulären Nebenwirkungen nicht verträgt.</p> <p>Im Rahmen der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie wurden die Einschlusskriterien der EMA somit noch etwas konservativer gefasst und bilden die Vorgehensweise der Ärzte im realen Versorgungsalltag hinreichend ab.</p> <p>Die Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wurde an Studienzentren in Österreich, Frankreich, Italien, Norwegen, UK, USA, Kanada und Israel durchgeführt. Im Rahmen der Genehmigung der klinischen Prüfung stimmten die jeweils zuständigen nationalen Zulassungsbehörden der Definition der Statintoleranz – eines der Haupteinschlusskriterien der Studie – sowie dem Studiendesign zu.</p> <p>Für eine weitere Verifizierung der Definition der Statintoleranz beauftragte Sanofi das Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin, Deutschland, das eine Übersichtsarbeit von publizierten und verfügbaren Definitionen zur Statintoleranz und deren wissenschaftlichen sowie klinischen Bewertung erstellte [11]. Zusätzlich sollte im Rahmen der Arbeit analysiert werden, wie die im klinischen Studienprogramm von Alirocumab angewendete Definition in diesem Kontext eingeordnet werden kann. Die</p>	<p>Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.</p> <p>Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis<sup>30</sup> und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skelettomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTER-</p>

<sup>30</sup> Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Autoren kamen zu folgendem Ergebnis:</p> <p><i>„Zusammenfassend ist die Definition von Sanofi eine eher am klinischen Alltag orientierte und damit gut in der Praxis umsetzbare Definition, die in vielen Teilaspekten mit anderen Studien zu vergleichen ist und eine enge Übereinstimmung mit der von Fachgesellschaften und der FDA empfohlenen Definition hat. Als Kritikpunkte können das Fehlen einer Reexposition mit einem <u>gleichen</u> Statin und das Vernachlässigen von Laborparametern genannt werden.“</i></p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Definition der Statintoleranz im Rahmen der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wurde von internationalen und nationalen Zulassungsbehörden akzeptiert und wurde im Rahmen einer wissenschaftlichen Übersicht als geeignet eingestuft.</p>	<p>NATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt.</p> <p>Da sich in diesem Therapiearm keine erhöhte Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht.</p> <p>Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf <u>patientenrelevante Endpunkte</u> beurteilen zu können.</p>
S. 15	<p><b>ODYSSEY ALTERNATIVE: Studiendauer</b></p> <p><b>Zitat:</b> <i>„Zudem lag die Studiendauer mit 24 Wochen deutlich unterhalb des erforderlichen Mindestzeitraums von 1 Jahr.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das primäre Ziel der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE war die Untersuchung des Effekts von Alirocumab auf den LDL-C-Wert bei Patienten mit Hypercholesterinämie und einer Statintoleranz. Sanofi hat bereits darauf hingewiesen, dass über die geeignete Studiendauer endpunktspezifisch entschieden werden muss. Somit ist in der Studie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALTERNATIVE die LDL-C-Änderung durch die Wirkung von Alirocumab das entscheidende Kriterium. So tritt der Effekt von Alirocumab auf den LDL-C-Wert bereits unmittelbar nach der ersten Injektion ein und erreicht bereits nach etwa 2 Wochen sein Maximum. Es konnte in allen Studien mit einer Dauer von 52 Wochen gezeigt werden, dass unter regelmäßiger Applikation der Effekt uneingeschränkt nahezu konstant erhalten bleibt. Insofern sind sowohl die Wirksamkeit auf LDL-C als auch die Sicherheit auch nach 24 Wochen valide zu beurteilen. Vor diesem Hintergrund wirkt die Auslegung der notwendigen Studiendauer durch das IQWiG selektiv und willkürlich. Für das vorliegende Verfahren scheint es demnach dringend erforderlich, dass der G-BA eine weiterführende Bewertung der vom IQWiG ausgeschlossenen Studie ODYSSEY ALTERNATIVE vornimmt bzw. veranlasst, insbesondere hinsichtlich der Wirksamkeit (LDL-C Senkung) sowie der Verträglichkeit (Inzidenz unerwünschter Ereignisse).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Über die geeignete Studiendauer muss endpunktspezifisch entschieden werden. Die gewählte Studiendauer von 24 Wochen in der Studie ALTERNATIVE ist bezüglich der Zielsetzung der Studie (LDL-C-Änderung) im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat.</p>	<p>Bzgl. der Eignung der Studie ALTERNATIVE siehe Antwort zu „ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statintoleranz“ auf <u>Seite 59ff.</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11 + 12	<p><b>ODYSSEY COMBO II: Studienpopulation + zVT</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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. (...) 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. (...) 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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG erfüllten nicht alle Patienten der COMBO II-Studie die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Alirocumab, da</p>	<p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten dieser Subpopulation aus der Studie COMBO II vor.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht für alle Patienten eine maximal verträgliche Statintherapie nachgewiesen werden konnte. Andererseits sieht das IQWiG mit der gleichen Begründung die Umsetzung der Vergleichstherapie als nicht adäquat an.</p> <p>Aus diesem Grund hat Sanofi eine weitere Subgruppenanalyse für die COMBO II-Studie durchgeführt. Dabei wurde eine Subpopulation von Patienten definiert, die ein Statin in maximal möglicher Dosis (Atorvastatin 80 mg oder Rosuvastatin 40 mg oder Simvastatin 80 mg) erhielt oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn vom Arzt für diese Patienten der Grund „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen (eCRF) vermerkt wurde. Diese Patienten stellen die Patienten mit einer maximal verträglichen Statindosis gemäß Definition des IQWiG dar. Bei diesen Patienten ist zudem durch die Erfüllung des Kriteriums der maximal verträglichen Statintherapie sowie der Therapieintensivierung durch Ezetimib nach Einschluss in die Studie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erfüllt anzusehen. Die hier <b>vorliegende, relevante Subpopulation der COMBO II-Studie erfüllt somit alle formalen Anforderungen des IQWiG hinsichtlich Patientenpopulation, zVT und Studiendauer.</b></p> <p>Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der relevanten Subpopulation in Bezug auf die relative Änderung des LDL-C-Werts nach 52 Wochen, den Anteil der Patienten, die die LDL-C-Zielwerte nach 52 Wochen erreichen (Responder), sowie die Lebensqualität mittels EQ-</p>	<p>Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass nur etwa 8% der gesamten Studienpopulation eine geringere Statindosis mit dem Vermerk „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen erhalten hat. Bei einem Großteil der Studienpopulation der Studie COMBO II wurde somit nicht dokumentiert, warum diese eine deutlich reduzierte Statindosis erhielten.</p> <p>Die nachbewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation).</p> <p>Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet. Zur gesamten Studiendauer von 104 Wochen wurden auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Subpopulation zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität (Einzelereignisse: Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation), sowie Nebenwir-</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>5D zusammen. Die vollständigen Ergebnisse der Subgruppenauswertungen finden sich im beiliegenden Analysedokument [7].</p> <p>Die Auswertung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Alirocumab gegenüber Ezetimib für die Änderung des LDL-C-Zielwerts und den Anteil der Patienten mit Zielwerterreichung nach 52 Wochen. Die Behandlungsdifferenz in Bezug auf die mittlere prozentuale LDL-C-Senkung fällt in der hier dargestellten Subpopulation (-38,0 %, 95 % KI [-46,4 %; -29,6 %]) deutlich größer aus als bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation (-31,2 %, 95 % KI [-36,3 %; -26,1 %]) und der komplementären Subpopulation (-27,3%, 95% KI: [-33,7%; -20,8%], siehe Abbildung auf Seite 8). Diese Abweichung kommt jedoch durch Unterschiede im Ezetimib-Vergleichsarm zustande; bei den Patienten, die mit Alirocumab behandelt werden, wirkt sich die Statindosis nicht auf den Behandlungseffekt aus (siehe [7]).</p> <table border="1" data-bbox="280 1034 1164 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>Ezetimib (n=86)</b></th> <th><b>Alirocumab (n=171)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Relative Änderung des LDL-C-Werts nach 52 Wochen<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Basiswert (mg/dL) N / MW (SD)</td> <td>86 / 102,6 (31,3)</td> <td>171 / 99,8 (29,8)</td> </tr> <tr> <td>Wert in Woche 52 (mg/dL) N / MW (SD)</td> <td>78 / 88,2 (48,3)</td> <td>160 / 48,7 (32,0)</td> </tr> <tr> <td>%-Änderung LSM (SE)</td> <td>-10,9 (3,7)</td> <td>-48,9 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsdifferenz LSMD (SE)</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>-38,0 (4,3)</b></td> </tr> </tbody> </table>		<b>Ezetimib (n=86)</b>	<b>Alirocumab (n=171)</b>	<b>Relative Änderung des LDL-C-Werts nach 52 Wochen<sup>a</sup></b>			Basiswert (mg/dL) N / MW (SD)	86 / 102,6 (31,3)	171 / 99,8 (29,8)	Wert in Woche 52 (mg/dL) N / MW (SD)	78 / 88,2 (48,3)	160 / 48,7 (32,0)	%-Änderung LSM (SE)	-10,9 (3,7)	-48,9 (2,7)	Behandlungsdifferenz LSMD (SE)	<b>-38,0 (4,3)</b>		<p>kungen (SUE, Abbruch wegen UE, Allgemeine allergische Reaktionen an der Einstichstelle). Für die Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine relevanten Daten vor.</p> <p>Nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen konnten durch die Gabe von Alirocumab die LDL-C-Werte der Patienten im Mittel um 51,3 % gesenkt werden. Im Vergleich dazu konnten im Ezetimib-Arm die LDL-C-Werte im Mittel um 12,1 % reduziert werden. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Alirocumab (MD -39,2; 95%-KI [-48,4; -29,9]; p &lt; 0,001).</p> <p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p>
	<b>Ezetimib (n=86)</b>	<b>Alirocumab (n=171)</b>																		
<b>Relative Änderung des LDL-C-Werts nach 52 Wochen<sup>a</sup></b>																				
Basiswert (mg/dL) N / MW (SD)	86 / 102,6 (31,3)	171 / 99,8 (29,8)																		
Wert in Woche 52 (mg/dL) N / MW (SD)	78 / 88,2 (48,3)	160 / 48,7 (32,0)																		
%-Änderung LSM (SE)	-10,9 (3,7)	-48,9 (2,7)																		
Behandlungsdifferenz LSMD (SE)	<b>-38,0 (4,3)</b>																			

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																								
	<table border="1"> <tr> <td>[95 % KI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>[-46,4; -29,6]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen die LDL-C-Zielwerte erreichen<sup>b</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Responder (%)</td> <td style="text-align: center;">37,9</td> <td style="text-align: center;">79,1</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>6,7 [3,5; 12,8]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>%-Änderung EQ-5D LSM (SE)</td> <td style="text-align: center;">-0,004 (0,019)</td> <td style="text-align: center;">0,001 (0,014)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsdifferenz LSMD (SE) [95 % KI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>-0,005 (0,022) [-0,038; 0,049]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <sup>a</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.5 dargestellten Vorgehen.  <sup>b</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellten Vorgehen.                 </td> </tr> </table> <p>Im Folgenden sind die Ergebnisse der Auswertung der unerwünschten Ereignisse der oben beschriebenen Subpopulation zusammengefasst.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><b>Ezetimib (n=86)</b></th> <th style="text-align: center;"><b>Alirocumab (n=171)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b></td> </tr> <tr> <td>Patienten n (%)</td> <td style="text-align: center;">65 (74,7)</td> <td style="text-align: center;">136 (79,1)</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>1,28 [0,70; 2,35]</b></td> </tr> <tr> <td>RR [95 % KI]</td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>1,06 [0,92; 1,22]</b></td> </tr> </tbody> </table>	[95 % KI]	<b>[-46,4; -29,6]</b>		<b>Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen die LDL-C-Zielwerte erreichen<sup>b</sup></b>			Responder (%)	37,9	79,1	OR [95 % KI]	<b>6,7 [3,5; 12,8]</b>		<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen<sup>a</sup></b>			%-Änderung EQ-5D LSM (SE)	-0,004 (0,019)	0,001 (0,014)	Behandlungsdifferenz LSMD (SE) [95 % KI]	<b>-0,005 (0,022) [-0,038; 0,049]</b>		<sup>a</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.5 dargestellten Vorgehen. <sup>b</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellten Vorgehen.				<b>Ezetimib (n=86)</b>	<b>Alirocumab (n=171)</b>	<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>			Patienten n (%)	65 (74,7)	136 (79,1)	OR [95 % KI]	<b>1,28 [0,70; 2,35]</b>		RR [95 % KI]	<b>1,06 [0,92; 1,22]</b>		
[95 % KI]	<b>[-46,4; -29,6]</b>																																								
<b>Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen die LDL-C-Zielwerte erreichen<sup>b</sup></b>																																									
Responder (%)	37,9	79,1																																							
OR [95 % KI]	<b>6,7 [3,5; 12,8]</b>																																								
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen<sup>a</sup></b>																																									
%-Änderung EQ-5D LSM (SE)	-0,004 (0,019)	0,001 (0,014)																																							
Behandlungsdifferenz LSMD (SE) [95 % KI]	<b>-0,005 (0,022) [-0,038; 0,049]</b>																																								
<sup>a</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.5 dargestellten Vorgehen. <sup>b</sup> Die Methodik der Analyse entspricht dem im Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellten Vorgehen.																																									
	<b>Ezetimib (n=86)</b>	<b>Alirocumab (n=171)</b>																																							
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>																																									
Patienten n (%)	65 (74,7)	136 (79,1)																																							
OR [95 % KI]	<b>1,28 [0,70; 2,35]</b>																																								
RR [95 % KI]	<b>1,06 [0,92; 1,22]</b>																																								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
	<table border="1"> <tr> <td>RD [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,04 [-0,03; 0,11]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b></td> </tr> <tr> <td>Patienten n (%)</td> <td>19 (21,8)</td> <td>35 (20,3)</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,91 [0,49; 1,72]</b></td> </tr> <tr> <td>RR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,93 [0,57; 1,53]</b></td> </tr> <tr> <td>RD [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,01 [-0,05; 0,07]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge</b></td> </tr> <tr> <td>Patienten n (%)</td> <td>1 (1,1)</td> <td>1 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,50 [0,03; 8,14]</b></td> </tr> <tr> <td>RR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,51 [0,03; 7,99]</b></td> </tr> <tr> <td>RD [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>-0,01 [-0,03; 0,00]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Behandlungsabbruch</b></td> </tr> <tr> <td>Patienten n (%)</td> <td>7 (8,0)</td> <td>14 (8,1)</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>1,01 [0,39; 2,61]</b></td> </tr> <tr> <td>RR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>1,01 [0,42; 2,41]</b></td> </tr> <tr> <td>RD [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,02 [-0,02; 0,06]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse</b></td> </tr> <tr> <td>Patienten n (%)</td> <td>4 (4,6)</td> <td>8 (4,7)</td> </tr> <tr> <td>OR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>1,21 [0,41; 3,56]</b></td> </tr> <tr> <td>RR [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>1,20 [0,44; 3,30]</b></td> </tr> <tr> <td>RD [95 % KI]</td> <td colspan="2"><b>0,03 [-0,01; 0,06]</b></td> </tr> </table>	RD [95 % KI]	<b>0,04 [-0,03; 0,11]</b>		<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b>			Patienten n (%)	19 (21,8)	35 (20,3)	OR [95 % KI]	<b>0,91 [0,49; 1,72]</b>		RR [95 % KI]	<b>0,93 [0,57; 1,53]</b>		RD [95 % KI]	<b>0,01 [-0,05; 0,07]</b>		<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge</b>			Patienten n (%)	1 (1,1)	1 (0,6)	OR [95 % KI]	<b>0,50 [0,03; 8,14]</b>		RR [95 % KI]	<b>0,51 [0,03; 7,99]</b>		RD [95 % KI]	<b>-0,01 [-0,03; 0,00]</b>		<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Behandlungsabbruch</b>			Patienten n (%)	7 (8,0)	14 (8,1)	OR [95 % KI]	<b>1,01 [0,39; 2,61]</b>		RR [95 % KI]	<b>1,01 [0,42; 2,41]</b>		RD [95 % KI]	<b>0,02 [-0,02; 0,06]</b>		<b>Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse</b>			Patienten n (%)	4 (4,6)	8 (4,7)	OR [95 % KI]	<b>1,21 [0,41; 3,56]</b>		RR [95 % KI]	<b>1,20 [0,44; 3,30]</b>		RD [95 % KI]	<b>0,03 [-0,01; 0,06]</b>		
RD [95 % KI]	<b>0,04 [-0,03; 0,11]</b>																																																																
<b>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</b>																																																																	
Patienten n (%)	19 (21,8)	35 (20,3)																																																															
OR [95 % KI]	<b>0,91 [0,49; 1,72]</b>																																																																
RR [95 % KI]	<b>0,93 [0,57; 1,53]</b>																																																																
RD [95 % KI]	<b>0,01 [-0,05; 0,07]</b>																																																																
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Todesfolge</b>																																																																	
Patienten n (%)	1 (1,1)	1 (0,6)																																																															
OR [95 % KI]	<b>0,50 [0,03; 8,14]</b>																																																																
RR [95 % KI]	<b>0,51 [0,03; 7,99]</b>																																																																
RD [95 % KI]	<b>-0,01 [-0,03; 0,00]</b>																																																																
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit Behandlungsabbruch</b>																																																																	
Patienten n (%)	7 (8,0)	14 (8,1)																																																															
OR [95 % KI]	<b>1,01 [0,39; 2,61]</b>																																																																
RR [95 % KI]	<b>1,01 [0,42; 2,41]</b>																																																																
RD [95 % KI]	<b>0,02 [-0,02; 0,06]</b>																																																																
<b>Gesamtrate kardiovaskulärer Ereignisse</b>																																																																	
Patienten n (%)	4 (4,6)	8 (4,7)																																																															
OR [95 % KI]	<b>1,21 [0,41; 3,56]</b>																																																																
RR [95 % KI]	<b>1,20 [0,44; 3,30]</b>																																																																
RD [95 % KI]	<b>0,03 [-0,01; 0,06]</b>																																																																

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Die hier vorliegende, relevante Subpopulation der COMBO II-Studie erfüllt die formalen Anforderungen des IQWiG hinsichtlich Patientenpopulation, zVT und Studiendauer. Das Ergebnis der Analyse bestätigt alle Ergebnisse der Auswertung für die Gesamtstudienpopulation, dargestellt in Modul 4A des Nutzendossiers von Alirocumab; es ergeben sich also durch die Einschränkung der betrachteten Population auf diejenigen Patienten mit der aus Sicht des IQWiG „richtigen Vergleichstherapie“ keine neuen Erkenntnisse. Die im Dossier getroffenen Aussagen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab bleiben somit unverändert bestehen. Insofern wird auch der Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Alirocumab bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko unter maximal verträglicher lipidsenkender Therapie aufrechterhalten.</p>	<p>Zusammengenommen zeigten sich in der Studie COMBO II keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zum Zeitpunkt 52 Wochen in der Patientenpopulation a). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.</p>
<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>		
S. 29	<p><b>Änderung des LDL-C-Werts</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG hat keine relevante Studie zur Bewertung von Alirocumab</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>identifiziert. Durch die Fokussierung auf formale Aspekte der Studien (bzw. des Studiendesigns) wurden insgesamt zehn RCTs höchster Evidenzklasse von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Insbesondere erfolgte keine inhaltliche Auseinandersetzung mit der Relevanz der LDL-C-Senkung (als valides Surrogat) auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Anwendungsgebiet.</p> <p>Aus der Nutzenbewertung zu Lomitapid z.B. ist bekannt, dass das IQWiG die Senkung des LDL-C-Wertes für nicht „<i>per se patientenrelevant hält</i>“. Aus diesem Grund nimmt Sanofi zu diesem wichtigen Punkt auch hier noch einmal Stellung, um sicherzustellen, dass die LDL-C-Senkung in der Anhörung zur vorliegenden Nutzenbewertung hinreichend gewürdigt wird.</p> <p><b><u>LDL-C-Senkung als Surrogat für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse</u></b></p> <p>Es besteht kein Zweifel an der günstigen Wirkung der LDL-C-Senkung durch Statine für die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen. Deshalb empfehlen unter Anderem die Leitlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Statingabe bei allen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit koronarer Herzerkrankung</li> <li>- nach einem Herzinfarkt</li> <li>- einer Bypass-Operation oder</li> </ul>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant.</p> <p>Inwieweit verwendete Surrogat-Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen, ist u.a. abhängig von der Definition, Operationalisierung und Validität der jeweils zugrunde liegenden Methodik. Es ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – diese Parameter Aus-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- einer Katheter-interventionellen Koronarrevaskularisation [12].</p> <p>Aktuelle Daten zeigen darüber hinaus, dass auch eine nicht-Statin-vermittelte LDL-C-Reduktion die Rate kardiovaskulärer Ereignisse verringert [13]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und der Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse um ein kausales Prinzip handelt, welches unabhängig vom Mechanismus der Senkung ist.</p> <p>Das wichtigste Behandlungsziel bei der Therapie von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie ist die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse über eine Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel [12, 14, 15]. Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und insbesondere hohen LDL-C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und durch Studien zur Pathophysiologie [16], epidemiologische Studien [17, 18], genetische Assoziationsstudien [19, 20] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien [21-28] hinreichend belegt.</p> <p>So spielt LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der <b>Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen</b>, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können [16]. Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaque-Ruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kar-</p>	<p>sagen zulassen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht ausreichend belegt, inwieweit sich eine LDL-C-Änderung auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der Studie COMBO II) <u>spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diavaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aorten-Aneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (pAVK) sein.</p> <p>Durch <b>genomweite Assoziationsstudien</b> konnte eine Vielzahl genetischer Loci identifiziert werden, die mit erhöhten oder verringerten LDL-C-Werten assoziiert sind. Darunter befindet sich eine Reihe von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das <b>LDL-Rezeptor-Gen</b> von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1200 Mutationen bekannt, die zu einer Beeinträchtigung der Funktion des LDL-Rezeptors und dadurch zu erhöhten LDL-C-Spiegeln führen und mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind.</p> <p>Auch Mutationen des <b>PCSK9-Gens</b>, die mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität einhergehen (gain-of-function-Mutation), führen zu erhöhten LDL-C-Spiegeln und dadurch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten [29]. Patienten die hingegen mutationsbedingt eine Minderung bzw. einen vollständigen Verlust der PCSK9-Aktivität aufweisen, zeigen sowohl geringere LDL-C Spiegel als auch ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko [30].</p> <p>In den letzten Jahren konnte zudem durch Mendelsche Randomisierungsstudien belegt werden, dass genetische Polymorphismen, in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR, SORT1,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HMGCR, ABCG8 und APOE) auch zu einer Reduktion der LDL-C-Serumkonzentration führen und dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich mindern [20]. Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C-Spiegels um 2,6 – 16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer relativen Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung.</p> <p>Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des <b>HMG-CoA-Reduktase-Gens</b> und des <b>NPC1L1-Gens</b> auf das kardiovaskuläre Risiko [19]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt. In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4 – 2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko.</p> <p>Vor allem für die <b>Statintherapie</b> gibt es inzwischen eine breite, klini-</p>	



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sche Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko [21-28].</p> <p>Schon vor mehr als 20 Jahren konnte in einer randomisierten Studie (4444 Patienten, medianes Follow up 5,4 Jahre) gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität durch Simvastatin um 30% (relative Risikoreduktion) gesenkt wird [31].</p> <p>Die Tatsache, dass sowohl in der Placebogruppe als auch in der Behandlungsgruppe ein eindeutig linearer Zusammenhang zwischen der nach einem Jahr erreichten LDL-C-Senkung und den in den nächsten Jahren auftretenden kardiovaskulären Ereignissen bestand, belegte schon in den 90er Jahren die Kausalität des LDL-C in einer methodisch allgemein akzeptierten Outcomestudie mit harten Endpunkten [32].</p> <p>In der Folgezeit wurde in verschiedenen Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt.</p> <p>Die von Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus [21]. Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowohl bei hohen als auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [24]. Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene [27, 28]. In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden kann [33]. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also teilweise reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden [34].</p> <p>Ganz aktuell konnte im Rahmen einer prolongierten Nachbeobachtung der WOSCOP-Studie gezeigt werden, dass der protektive Effekt einer Pravastatin-Therapie bei Risikopatienten, die noch keinen Herzinfarkt hatten (Primärprävention) auch nach 20 Jahren noch fortwirkt, obwohl die kontrollierte Phase der RCT nur auf 5 Jahre befristet war. Selbst nach zwei Jahrzehnten war die Gesamtmortalität bei den Patienten, die ursprünglich dem Pravastatin Arm (40 mg/Tag) zugeteilt</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>waren, immer noch signifikant um 13% niedriger als bei zuvor mit Placebo behandelten Teilnehmern (34,7 vs. 38%) [35].</p> <p>Die generelle <b>Übertragbarkeit der Ergebnisse</b> zu Statinen, die gerade beschrieben wurden, auf andere LDL-C-senkende Interventionen wird immer wieder kritisch hinterfragt [36]. So wird der Einfluss von sogenannten <b>pleiotropen Effekten der Statine</b>, wie z.B. eine immunmodulatorische Wirkung oder eine Beeinflussung der Funktion der Endothelien, diskutiert, welche ebenfalls einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben könnten.</p> <p>Dennoch zeigen Regressionsanalysen, dass der positive Effekt der Statine auf die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse fast ausschließlich durch die LDL-C-Senkung zu erklären ist [37].</p> <p>Um einen allumfassenden Überblick über die verfügbare Evidenz zur klinischen Wirksamkeit von anderen, Statin-freien lipidmodifizierenden Therapien zu geben, wurde eine <b>systematische Literaturrecherche</b> durchgeführt [38]. Die Suche wurde am 03.12.2015 in MEDLINE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde nach RCT oder systematischen Reviews und Meta-Analysen zu lipidmodifizierenden Therapien gesucht, in denen klinische Endpunkte berichtet und Aussagen zum Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko getroffen wurden. Publikationen, die lediglich Änderungen des Gesamt-Cholesterins berichteten, wurden nicht berücksichtigt. Da der Einfluss der Lipidmodifikation auf das kardiovaskuläre Risiko ein langfristiger Effekt ist, wurden Studien mit einer Dauer von</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weniger als 12 Monaten ausgeschlossen. Ebenso wurden Studien zur Statin-Monotherapie nicht berücksichtigt, da für diese Medikamentenklasse der Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos als belegt gilt und allgemein anerkannt ist.</p> <p>Im Rahmen der Recherche wurden insgesamt 15 Studien (RCT) identifiziert, die sowohl von einer LDL-C-Senkung als auch von einem Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko berichten. Es handelte sich dabei um Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Arzneimittel (Ezetimib, Cholestyramin, Torcetrapib, Niacin, verschiedene Fibrate, Probuco, PCSK-9-Inhibitoren sowie Östrogene), lipidreduzierter Diäten sowie einer partiellen Bypass-Operation des Ileums. Weiterhin wurden 8 systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen, die unterschiedliche Fragestellungen bezüglich des Zusammenhangs einer Änderung der LDL-C-Konzentration und des kardiovaskulären Risikos untersuchten.</p> <p>Für <b>Fibrate</b> konnte ein positiver Effekt auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Meta-Analysen [39-42] sowie in der Helsinki Heart Study [43, 44] gezeigt werden. Der Zusammenhang zwischen dieser Risikoreduktion und der LDL-C-Senkung wurde bei Kühnast et al. durch eine Meta-Regression bestätigt [41], während Jun et al. nur einen Zusammenhang zwischen Triglyzeridsenkung und Risikoreduktion berichten [40]. Die Studie FIELD, die von Everett et al. als Negativbeispiel für einen ausbleibenden klinischen Effekt von Fibraten trotz LDL-C-Senkung</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zitiert wurde, ist jedoch nicht geeignet, das LDL-Prinzip zu widerlegen [36, 45]. In der Studie FIELD wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über 5 Jahre mit Fenofibrat oder Placebo behandelt. Fenofibrat zeigte dabei einen signifikanten positiven Effekt auf einzelne kardiovaskuläre Ereignisse, wobei für den definierten primären Endpunkt keine Signifikanz erreicht wurde. Insgesamt war die LDL-C-Senkung in der Studie nur moderat. Zudem kam es zu einer ungleich verteilten Hintergrundtherapie mit Statinen, welche in der Placebogruppe deutlich häufiger eingesetzt wurden, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Statintherapie nicht auszuschließen ist.</p> <p>Das primäre Ziel der <b>CETP-Inhibitoren</b> wie Torcetrapib, Anacetrapib sowie Dalcetrapib ist eine Erhöhung der HDL-C-Werte, die von einer Senkung des LDL-C begleitet wird. Der Effekt von Torcetrapib auf die kardiovaskuläre Ereignisrate wurde in der Phase-III-Studie ILLUMINATE bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht [46]. Neben dem statistisch signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterin-Spiegels um etwa 72 Prozent, wurde eine LDL-C-Reduktion um etwa 30 % beobachtet. Allerdings führte die Behandlung mit Torcetrapib zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und einer erhöhten Sterblichkeit, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Als Ursache für den unerwarteten Ausgang der Studie wird eine Erhöhung des Blutdrucks durch Torcetrapib sowie weitere <i>off-target</i>-Effekte diskutiert. Die negativen Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität sowie Morbidität wurden</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Anacetrapib und Dalcetrapib nicht beobachtet [47]. Bisher wurden jedoch auch bei diesen CETP-Inhibitoren keine positiven Effekte bezüglich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt. Für Dalcetrapib wurde die klinische Entwicklung daher eingestellt. Festzuhalten ist, dass unerwünschte Effektmodifikatoren – unabhängig von der LDL-C-Senkung – den Effekt von LDL-C auf das kardiovaskuläre Risiko negativ überlagern können.</p> <p>Die Studien AIM-HIGH [48] sowie HPS2-THRIVE [49] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit <b>Niacin</b> – bei HPS2-THRIVE in Kombination mit Laropiprant – im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. In keiner der beiden Studien zeigte Niacin einen positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Die Reduktion der LDL-C-Werte war in beiden Studien sehr gering und klinisch nicht relevant. Die Studie AIM-HIGH wurde wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen. Im Rahmen der Studie HPS2-THRIVE sind schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse (wie z.B. Anstieg von Diabetes-Diagnosen, Blutungen) aufgetreten, was zur Rücknahme der Zulassung von Niacin-Laropiprant führte [50].</p> <p>Mit der Studie LRC-CPPT aus dem Jahr 1984 liegt eine Studie vor, die <b>Cholestyramin</b> – ein Gallensäurekomplexbildner – im Vergleich zu Placebo bei Männern mittleren Alters untersuchte [51, 52]. Es konnte eine positive Assoziation zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Cholestyramin trotz</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringer bis moderater Reduktion der LDL-C-Werte beobachtet werden. Die Ergebnisse der Studie STARS bestätigt diese Assoziation [53]. Die Studien wurden vor der Markteinführung der ersten Statine durchgeführt.</p> <p>Studien zur Wirksamkeit von <b>Östrogenen in Kombination mit Progesteron</b> im Vergleich zu Placebo bei Frauen in der Postmenopause (HERS [54] und WHI [55]) zeigten vor allem im ersten Jahr der Behandlung ein erhöhtes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter einer Östrogen-Behandlung, wohingegen die Sterblichkeit unverändert blieb. In der HERS-Studie wurde dieser negative Effekt in den Folgejahren nicht mehr nachgewiesen. Negative Kurzzeitwirkungen von Östrogen + Progesteron (prothrombotisch, proarrhythmisch, proischämisch) werden diskutiert. Die LDL-C-Senkung in den genannten Studien war gering. Bei den Hormonpräparaten handelt es sich nicht um Arzneimittel, die für die Senkung erhöhter Lipidwerte – im speziellen erhöhter LDL-C-Werte – entwickelt wurden.</p> <p>Die FAST-Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit von <b>Probucol</b> im Vergleich zu Pravastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie [56]. Es wurde zwar eine verringerte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und eine Stabilisation von Plaques gezeigt, der Wirkstoff führte jedoch zu einer unerwünschten Reduktion von HDL-C. Dies führte zum vorzeitigen Stopp der klinischen Studien zu Probucol.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der die medikamentöse Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statin (<b>Ezetimib</b>) in Kombination mit einem Statin belegt werden konnte [13]. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht und reduzierte dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wieder.</p> <p>Derzeit laufen klinische Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch <b>PCSK9-Inhibitoren</b> untersuchen. Zwei Meta-Analysen der Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten hin, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden [57, 58]. Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer starken LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien und einer</p>	



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanten Reduktion der Myokardinfarktrate sowie tendenziell zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere LMT vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlung durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde [59]. Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 %. Auch in den OSLER-1- und -2-Studien mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet werden [60].</p> <p>Des Weiteren weisen Studien zu <b>nicht-medikamentösen Behandlungsmethoden</b> (lipidreduzierte Diät und partieller Bypass des Ileums) darauf hin, dass durch eine Modifikation der Lipidwerte eine signifikante Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse erreicht werden kann [61, 62].</p> <p><b><u>Fazit der Recherche:</u></b></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

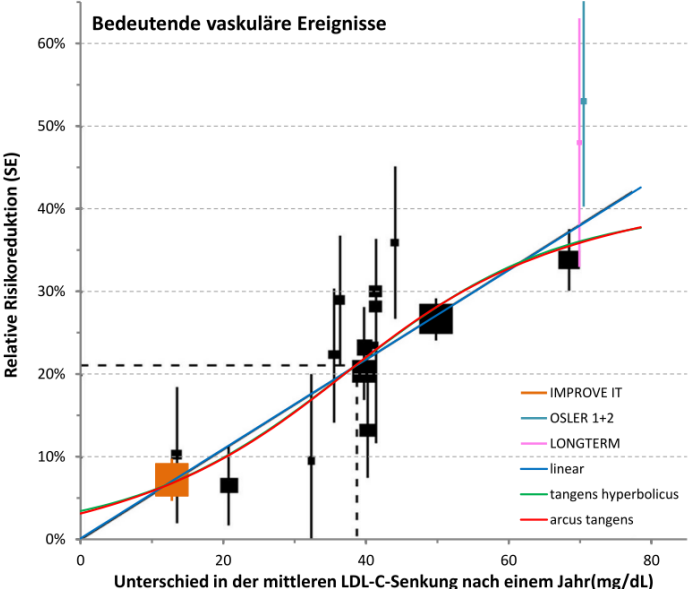
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die meisten LMT haben keine spezifisch LDL-C-senkende Wirkung, sondern beeinflussen eine Reihe von Lipidparametern, wie LDL-C, HDL-C, Gesamtcholesterin und Triglyzeride. So haben Fibrate, Niacin und CETP-Inhibitoren vor allem eine HDL-C-erhöhende Wirkung, während die LDL-C-Senkung durch diese Substanzklassen nur gering bis moderat ist. Fibrate und Niacin zeigen zudem eine deutliche Reduktion der Triglyzeride, weshalb sie vor allem bei Patienten mit gemischten Dyslipidämien zum Einsatz kommen. Der Nachweis einer Korrelation zwischen der LDL-C-Senkung und einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch die oben genannten Substanzklassen ist schwierig, da die LDL-C Senkung durch zahlreiche unerwünschte Wirkungen überlagert und damit aufgehoben wird.</p> <p>Dagegen ist bei Ezetimib und den PCSK-9 Inhibitoren eine deutliche LDL-C-Senkung – bei einer sehr guten Verträglichkeit – nachzuweisen. Eine Assoziation dieser deutlichen LDL-C-Reduktion und einer Senkung kardiovaskulärer Ereignisse ist wahrscheinlich. Arzneimittel, die nicht primär zur Senkung des LDL-C eingesetzt werden (Östrogene, CETP-Inhibitoren), führten teilweise zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse oder zu anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen, so dass die Studien teilweise vorzeitig beendet wurden.</p> <p>Briel et al. führte eine Meta-Regression über insgesamt 108 Studien und knapp 300.000 Patienten durch, die mechanismusübergreifend einen Zusammenhang zwischen LDL-C und kardiovaskulärem Risiko</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersucht [63]. Dabei wurden Studien zu Statinen (62 Studien), Fibraten (9 Studien), Gallensäurekomplexbildnern (3 Studien), Niacin (6 Studien), Omega-3-Fettsäuren (9 Studien), Diät (4 Studien), OP (1 Studie), ACAT-Inhibitoren (2 Studien), Probucol (2 Studien), Glitazonen (2 Studien), Hormonen (9 Studien) sowie Torcetrapib (2 Studien) eingeschlossen. Die Meta-Regression über alle Interventionen bestätigt den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos (Morbidität und Mortalität); es ist allerdings nicht auszuschließen, dass ein Großteil des positiven Effektes auf die Dominanz der Statinstudien zurückzuführen ist. Die Erhöhung von HDL-C führte entgegen der Erwartungen nicht zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion.</p> <p>Dieses Ergebnis wurde durch die Studie von Kühnast et al. bestätigt [41]. Dabei wurden ausschließlich Studien mit Nicht-Statinen eingeschlossen (Fibrate, Niacin, CETP-Inhibitoren, PPAR-<math>\gamma</math>/<math>\alpha</math>-Agonisten). Die Meta-Analyse über alle Studien zeigte eine Risikoreduktion für das Auftreten von Myokardinfarkten durch Nicht-Statin-LMT, wohingegen kein Effekt auf die Mortalitätsrate nachgewiesen werden konnte. Die Meta-Regression über alle Interventionen ergab schließlich einen Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Dieser Zusammenhang konnte für HDL-C wiederum nicht gezeigt werden.</p> <p>Die Meta-Regression von Robinson et al. kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen unabhängig vom Wirkmechanismus besteht, und dass pleiotrope Effekte bei der Risikoreduktion durch Statine keine relevante Rolle spielen [37].</p> <p>Auch Sanofi hat im Rahmen des Nutzendossiers eine Regressionsanalyse mit den Daten der IMPROVE-IT-Studie (Ezetimib), der OSLER-1/-2-Studien (Evolocumab) sowie der ODYSSEY LONG TERM-Studie zusätzlich zu den Studien (Statine), die in die Metaanalysen der <i>Cholesterol Treatment Trialist Collaboration</i> (CTTC) eingeschlossen wurden [21, 22], durchgeführt [64]:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Dabei zeigte sich eine sehr ähnliche Lage der sigmoiden und linearen Regressionslinien im Vergleich zur Analyse, die lediglich Statinstudien einschließt (siehe Modul 4B, ab Seite 31). Vor allem im Bereich einer sehr geringen (IMPROVE IT) sowie sehr großen LDL-C-Senkung (OSLER-1/-2) spricht die Analyse dafür, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-C-Senkung und der relativen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risikoreduktion besteht. Die in den Studien LONG TERM und OS-LER-1/-2 beobachtete Reduktion des kardiovaskulären Risikos übertrifft sogar die anhand der Regressionsgerade zu erwartende Risikoreduktion.</p> <p>Zusammenfassend spricht die Evidenz aus RCT und Meta-Analysen dafür, dass ein kausalerer Zusammenhang zwischen der Senkung des Serum-LDL-C-Spiegels und einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse besteht (<b>LDL-C-Prinzip</b>). Dieser Zusammenhang ist unabhängig vom Mechanismus der LDL-C-Senkung. Studien, die den Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion in Frage stellen, zeigen meist nur geringe LDL-C-Senkungsraten und/oder vermehrte unerwünschte Nebenwirkungen und off-target-Effekte, die dem positiven Effekt der LDL-C-Senkung entgegenwirken und ihn dadurch „neutralisieren“.</p> <p>Studien im RCT-Design oder systematische Reviews, welche die Wirkung einer LDL-Apherese auf die Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit (schwerer) Hypercholesterinämie untersuchen, konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Erste vorläufige Auswertungen des <b>Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR)</b> für die Jahre 2012-2014 weisen jedoch auf eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit regelmäßiger LDL-Apherese hin [65].</p> <p>Folgerichtig nennt die aktuelle Richtlinie des G-BA zu „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ die LDL-Apherese als eine von der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GKV erbringbare Leistung unter anderem für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [66]. In diesem Zusammenhang wird die in nicht-kontrollierten Studien gezeigte LDL-C-Senkung (Vorher-Nachher-Vergleiche) als valides Surrogat für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (klinisch patientenrelevanter Endpunkt) implizit und somit als Grund für die Erstattung der LDL-Apherese anerkannt.</p> <p>Auch in der <b>frühen Nutzenbewertung</b> hat der G-BA bereits die Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung anerkannt. Bei der Bewertung der Sebelipase alfa wurde unter „Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und der typischerweise deutlich erhöhten LDL-C-Werte bei Patienten mit LAL-Mangel“ das LDL-C „als Surrogat unklarer Validität für koronare Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität“ berücksichtigt [67].</p> <p>Die LDL-C-Senkung korreliert unabhängig vom Mechanismus eindeutig und weitgehend linear mit der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse und ist damit zweifelsohne als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Dem entsprechend akzeptiert auch die EMA im Zulassungsprozess die Reduktion des LDL-C als primären Wirksamkeitsempunkt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie [6].</p> <p><b><u>Mögliche Bindungswirkung des BSG-Urteils vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R) für die frühe Nutzenbewertung</u></b></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gelegentlich wird die Bedeutung von Surrogatparametern auch unter sozialrechtlichen Gesichtspunkten diskutiert. In Fachveranstaltungen wird z.B. die Bedeutung des BSG-Urteils vom 01.03.2011 (B 1 KR 10/10 R) in diesem Zusammenhang diskutiert und erörtert, ob dieses Urteil möglicherweise eine Bindungswirkung für die frühe Nutzenbewertung haben kann. Herr Rechtsanwalt Claus Burgardt (STRÄTER Rechtsanwälte) hat eine rechtliche Würdigung dieser Fragestellung verfasst, die als Anlage beigefügt ist [68].</p> <p>Im Ergebnis kommt diese Stellungnahme zu dem Schluss, dass die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien im Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung nicht ausgeschlossen ist. Gegenteiliges lässt sich auch nicht dem BSG-Urteil vom 01.03.2011 entnehmen. Dieses Urteil bezieht sich im Wesentlichen auf die Frage der „therapeutischen Verbesserung“ im Sinne des § 35 Abs. 1 b SGB V bei Arzneimitteln mit Wirkstoffen, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind. Für Arzneimittel, die <b>nicht</b> pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, widerspricht die Heranziehung der Kriterien des § 35 Abs. 1 b SGB V geltendem Recht. Vielmehr ergeben sich die maßgeblichen Kriterien aus § 35 a Abs. 3 SGB V i. V. m. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV.</p> <p>Darin ist die Berücksichtigung von Surrogatparameter-Studien in der Bewertung des Zusatznutzens nach AMNOG keineswegs ausgeschlossen. Vielmehr soll die Bewertung auf Grundlage der besten</p>	



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verfügbaren Evidenz erfolgen und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen (§ 5 Abs. 5 und § 7 Abs. 2 AM-NutzenV).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Auf Basis der vorliegenden umfangreichen Evidenz ist die kausale Rolle von LDL-C als echter Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unstrittig. Epidemiologische Studien, genetische Assoziationsstudien sowie klinische Studien (RCTs) zeigen übereinstimmend eine strenge Korrelation zwischen der Reduktion des Serumcholesterinspiegels (insbesondere des LDL-C) und der Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse und unterstreichen damit die klinische Relevanz für die Patienten.</p>	
S. 29	<p><b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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. (...) handelt es sich im Dossier um eine hoch selektive Berichterstattung zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG trifft die Aussage, dass Sanofi die kardiovaskulären Ereignisse auch – neben der LONG TERM – in den übrigen eingeschlossenen Studien erhoben hat, aber im Dossier nicht auswertet.</p>	<p>Für die Patientenpopulation a) konnte von insgesamt 9 Studien nur die Studie COMBO II für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Alirocumab herangezogen werden. Für den Endpunkt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Feststellung ist sachlich falsch, da die kardiovaskulären Ereignisse im Rahmen der Sicherheit sowohl als Gesamtrate als auch einzeln nach Ereignis dargestellt wurden. Weiterhin wurde eine Metaanalyse durchgeführt, die in Modul 4A dargestellt wurde (siehe Modul 4A, Seite 178, Abb. 4-27).	„Kardiovaskuläre Ereignisse“ ergaben sich folgende Ergebnisse:  Der Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse wurde im Rahmen der Erhebung der UE erfasst und von einem Adjudizierungskomitee bewertet. In beiden Behandlungsgruppen trat nach 52 Wochen bei etwa 5 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis ein. Dieses Ergebnis sowie die Ergebnisse der Einzelereignisse (Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Tödlicher/nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Ischämisch induzierte koronare Revaskularisation) zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen. Zusammengefasst ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.
<b>Herleitung der Zielpopulation</b>		
S. 34	<p><b>Plausibilitätsprüfungen (Alle Teilanwendungsgebiete)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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.“</p> <p><i>Insbesondere für die einzelnen Patientengruppen ist es schwierig,</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ausschließlich mithilfe öffentlich zugänglicher Daten die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.</i></p> <p><b><i>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.“</i></b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die vorgelegten epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Hochrisikopatienten (Teilanwendungsgebiet A) sowie zur 5-Jahresinzidenz (entspricht der Prävalenz unter Annahme einer „Krankheitsdauer“ von fünf Jahren) der Statinintoleranz bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Teilanwendungsgebiet B) sind in Art, Umfang und Herleitung einzigartig für Deutschland.</p> <p>Vergleichbare Analysen zur Abschätzung der Prävalenz von Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko [akuter oder stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisations-Maßnahme (Bypass, Dilatation, Stent) sowie andere diagnostizierte klinisch relevante koronare Herzkrankheit] auf Basis von realen Versorgungsdaten und unter Einschluss der gegenwärtigen Lipidtherapie sowie der patientenindividuellen LDL-C-Werte gab es bisher nicht. Keine der vom pU im Rahmen einer Literaturrecherche identifizierten Quellen umfasste alle zur Herleitung der Populati-</p>	<p>Die Zielpopulation für Alirocumab besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die zusätzlich zu diätetischer Therapie entweder mit einer maximalen verträglichen Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder die eine Statin-Unverträglichkeit oder -kontraindikation aufweisen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet im Dossier die Patientenzahlen mit ca. 270.000 Patienten für die Patientenpopulation a) und ca. 1.750 Patienten für die Patientenpopulation b) größtenteils nachvollziehbar her und die Größenordnungen der Angaben erscheinen plausibel.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>onsgrößen notwendigen Voraussetzungen gleichzeitig.</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet A:</u></p> <p>Ein Plausibilitätsabgleich mit anderen öffentlich zugänglichen Quellen ist insofern lediglich auf der obersten Ebene, d.h. der Prävalenz behandelter Patienten mit Hypercholesterinämie möglich. Hier findet sich eine gute Übereinstimmung zwischen den vom pU vorgelegten Ergebnissen (IMS Analyse) [69] mit den Daten des Arzneimittelverordnungsreports von 2014 [70] sowie des Barmer GEK Verordnungsreports von 2012 [71].</p> <table data-bbox="280 874 985 1013"> <tr> <td>AMV 2014</td> <td>5.06 Mio. Patienten</td> </tr> <tr> <td>IMS 2015</td> <td>5.66 Mio. Patienten</td> </tr> <tr> <td>Barmer GEK 2012</td> <td>6.66 Mio. Patienten</td> </tr> </table> <p><u>Teilanwendungsgebiet B:</u></p> <p>Zur Quantifizierung der Statin-assoziierten Myopathie (SAM) auf der Basis von Krankenkassen-Routinedaten, in Anlehnung an die EMA Definition, liegen ebenfalls keine vergleichbaren Untersuchungen für Deutschland vor. Insofern ist ein Plausibilitätsabgleich nicht durchführbar. Es wurden allerdings im Rahmen der Recherchen hinsichtlich der geeigneten Definition der Statinintoleranz unterschiedliche epidemiologische Quellen identifiziert, die zur Abschätzung der Prävalenz der Statinintoleranz herangezogen werden können. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden Publikationen, welche Ne-</p>	AMV 2014	5.06 Mio. Patienten	IMS 2015	5.66 Mio. Patienten	Barmer GEK 2012	6.66 Mio. Patienten	
AMV 2014	5.06 Mio. Patienten							
IMS 2015	5.66 Mio. Patienten							
Barmer GEK 2012	6.66 Mio. Patienten							

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>benwirkungen von Statinen untersuchen, ausgewertet und die berichteten Raten miteinander verglichen [72]. Danach liegt das Auftreten der Myopathie unter Statinen je nach Wirkstoff und Dosierung zwischen 0,03 % und 1 %. Die Daten für Myositis und Rhabdomyolyse liegen entsprechend niedriger, wobei die Zahlen sehr heterogen berichtet werden, je nachdem, welche Zielpopulation, Parameter bzw. Bezugsgröße (Inzidenz, Prävalenz oder Personenjahre) gewählt wurde.</p> <p>Zusätzlich wurden die Fachinformationen zu Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin herangezogen, um die Häufigkeit der Nebenwirkungen Myopathie und Rhabdomyolyse zu identifizieren. Aus den Fachinformationen kann abgeleitet werden, dass etwa 417 - 4.169 Patienten von diesen Nebenwirkungen in Deutschland betroffen sind.</p> <p>Gemäß Arzneimittelbrief AMB 2009, 43, 91 liegt die Inzidenz der Statin-assoziierten Myopathie in randomisierten, kontrollierten Studien zwischen 1 % und 5 %, in Beobachtungsstudien um 5 % [73]. Der Unterschied dürfte durch Ausschluss von Patienten mit erheblichem Myopathie-Risiko in den RCT bedingt sein. In 30 RCTs mit insgesamt 83.858 Patienten wurde über sieben Fälle von Rhabdomyolyse unter Statinen und fünf Fälle unter Placebo berichtet. Außerhalb von Studien ist die Inzidenz wahrscheinlich höher.</p> <p>Mit dem Ergebnis der Hauptstudie (Vollerhebung) bezüglich der Statinintoleranz ist – unabhängig von Plausibilitätsprüfungen – eine</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachvollziehbare, mit geringen Unsicherheiten behaftete Aussage zur Größe der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet B zu treffen.	
S. 35	<p><b>Ärztelopping (IMS-Analyse – Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „(...) nicht nachvollziehbar, wie der Faktor für das Ärztelopping bestimmt wurde.(...)“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Ärztelopping</b> (engl. doctor hopping) ist ein Begriff, der erstmals von den Krankenkassen aufgebracht wurde. Er bezeichnet die Inanspruchnahme von mehreren Ärzten der gleichen Facharztgruppe durch die Versicherten. Ärztelopping liegt vor, wenn sich ein Patient innerhalb eines bestimmten Zeitraums (z.B. innerhalb eines Quartals) bei mehreren Hausärzten oder Fachärzten derselben Fachgruppe (d.h. der gleichen Spezialisierung) behandeln lässt, ohne dass die beteiligten Ärzte davon wissen müssen. Eine fundierte Begründung für das häufige Wechseln des Arztes muss hierbei ebenso wenig vorliegen wie eine Überweisung des Hausarztes.</p> <p>Um Doppelzählungen zu vermeiden, ist die Berücksichtigung von Arztwechseln für epidemiologische Untersuchungen relevant.</p> <p>Das ungefähre Ausmaß des Ärzteloppings lässt sich auf Basis der Rezeptdaten der Apothekenrechenzentren ermitteln bzw. abschätzen (Vollerhebung). Jede ärztliche Verordnung ist anhand der Praxisnummer des Arztes sowie der Versichertennummer des Patienten</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>Plausibilitätsprüfungen</u>“, Seite 90ff.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eindeutig zuzuordnen. Man setzt die Anzahl der Versicherten pro Jahr (identifiziert über die Patientenummer) ins Verhältnis zur Anzahl der Ärzte pro Jahr (identifiziert über die Praxisnummer).</p> <p>Um den Hoppingfaktor zu bestimmen, werden die Arzt-Patienten-Beziehungen ermittelt, an denen ein Patient beteiligt ist, der innerhalb eines Jahres bereits mindestens einen anderen Arzt der gleichen Fachgruppe besucht hat. Diese Zahl wird durch die Gesamtzahl der Arzt-Patienten-Beziehungen dividiert. Mehrere Kontakte zum selben Arzt gelten dabei als eine Arzt-Patienten-Beziehung.</p> <p>In der vorliegenden Analyse wurde der Hoppingfaktor mit 18,6 für die Facharztgruppe der APIs (Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten) auf Basis der Daten von 2012 verwendet. Das heißt, dass 18,6 % der bei den Ärzten erfassten Patienten innerhalb eines Jahres auch einen anderen Arzt der gleichen Fachgruppe besucht haben und daher mehrfach erfasst wurden.</p> <p>Der Hoppingfaktor wird als Korrekturfaktor bei der Hochrechnung der Daten auf die GKV-Bevölkerung angewandt, um eine Überschätzung der Patientenzahlen zu vermeiden.</p> <p>Da der Hoppingfaktor jedoch keinen ausschließlichen Diagnosebezug zur Hypercholesterinämie aufweist, bleibt die Hochrechnung mit einer geringfügigen, nicht weiter eingrenzbaeren Restunsicherheit verbunden.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35	<p><b>Ärzte mit mehreren Tätigkeitsbereichen (IMS-Analyse – Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „(...) nicht nachvollziehbar, (...) wie mit Ärzten mit mehreren Tätigkeitsbereichen (z. B. innere Medizin und Diabetologie) umgegangen wurde.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In die Analyse wurden 1.505 Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten und hausärztlich tätige Diabetologen aus insgesamt 1.205 Praxen eingeschlossen. Von Seiten IMS wurde sichergestellt, <b>dass jeder Arzt nur einmal im Panel</b> gezählt wurde. Es handelt sich somit um eine überschneidungsfreie Stichprobe.</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>Plausibilitätsprüfungen</u>“, Seite 90ff..</p>
S. 35	<p><b>Berücksichtigung der Statine (IMS-Analyse - Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der IMS-Analyse wurden <b>alle</b> auf dem deutschen Markt vertretenen Statine berücksichtigt. Gemäß der AAC/AHA Leitlinie und entsprechend der Definition im ODYSSEY Studienprogramm wurden jedoch die „High-Intensity-Statine“ (Atorvastatin 40 und 80 mg, Rosuvastatin</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>Plausibilitätsprüfungen</u>“, Seite 90ff..</p>



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	20 und 40 mg, Simvastatin 80 mg) den übrigen Statinen (Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin und Lovastatin) gegenübergestellt.	
S. 35	<p><b>Dosierungen der Statine (IMS-Analyse - Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Der pU legt bei der Analyse bestimmte Dosierungen fest, weil individuell maximal verträgliche Dosierungen aus der Datenbank nicht selektiert werden können. Dies ist nachvollziehbar, <b>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.</b>“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Jeder Analyse liegen begründete Annahmen zu Grunde, die zu einer möglichst guten Schätzung der Zielpopulation führen sollten. Sanofi geht im Falle von Teilanwendungsgebiet A davon aus, dass die getroffenen Annahmen zu einer begründeten, plausiblen und transparenten Schätzung der Zielpopulation führten. Die Anteile derjenigen Patienten, die mit geringeren als den oben genannten „High-Intensity-Statindosen“ behandelt wurden, sind im IMS-Bericht dokumentiert und als Quelldokument Bestandteil von Modul 5 des Nutzendossiers vom 15.11.15 ist [69].</p>	Siehe Antwort zu „ <u>Plausibilitätsprüfungen</u> “, Seite 90ff..

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. 35	<p><b>Übertragbarkeit der Werte (Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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 (...)“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Dieser Hinweis des IQWiG ist berechtigt. Zur Überprüfung der Strukturgleichheit wurden die beiden Kohorten hinsichtlich Alter und Geschlecht, den beiden wichtigsten konfundierenden Faktoren, verglichen:</p> <table border="1" data-bbox="280 973 1176 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>LDL-C nicht bekannt</th> <th>LDL-C bekannt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frauen (%)</td> <td>51,9</td> <td>50,0</td> </tr> <tr> <td>Männer (%)</td> <td>48,1</td> <td>50,0</td> </tr> <tr> <td>Alter (MW, SD)</td> <td>64,8 (14,5)</td> <td>66,6 (13,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Auswertung zeigt, dass die beiden untersuchten Populationen hinsichtlich Geschlecht und Alter vergleichbar sind. Somit kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gruppe der Patienten ohne dokumentierte LDL-C Werte ausgegangen werden.</p>		LDL-C nicht bekannt	LDL-C bekannt	Frauen (%)	51,9	50,0	Männer (%)	48,1	50,0	Alter (MW, SD)	64,8 (14,5)	66,6 (13,1)	
	LDL-C nicht bekannt	LDL-C bekannt												
Frauen (%)	51,9	50,0												
Männer (%)	48,1	50,0												
Alter (MW, SD)	64,8 (14,5)	66,6 (13,1)												
S. 35	<p><b>Zielpopulation Evolocumab (Teilanwendungsgebiet A)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Die Schätzung des pU von 269 262 GKV-Patienten in der Ziel-</p>													

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>population zeigt eine große Diskrepanz zu der Schätzung in dem Dossier von Evolocumab“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Da uns das Analyseprotokoll für Evolocumab nicht vorliegt, können wir zur Validität der Ergebnisse keine Aussagen machen. Wir möchten jedoch an dieser Stelle darauf hinweisen, dass Sanofi alle Sekundärdatenanalysen entsprechend der Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften durchgeführt hat [74, 75]. Insofern halten wir unsere Ansätze der Herleitung der Zielpopulationen aller drei Teilanwendungsgebiete für plausibel, rational begründet und nachvollziehbar.</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>Plausibilitätsprüfungen</u>“, Seite 90ff..</p>
	<p><b>Fragestellung der PMV-Analyse (Teilanwendungsgebiet B)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Die vom pU beauftragte Pilotstudie ist im Wesentlichen nachvollziehbar. <b>Zielsetzung war jedoch die Operationalisierung der Statinintoleranz anhand von Routinedaten zu prüfen und nicht die Größe der Zielpopulation für Fragestellung B zu bestimmen.</b>“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die von Sanofi in Auftrag gegebene Pilotstudie hatte zum Ziel die Möglichkeiten der Operationalisierung einer Statinintoleranz auf Basis von deutschen Krankenkassendaten zu prüfen sowie in einer ersten Näherung eine Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der Statinintoleranz für Deutschland durchzuführen. In der darauf folgenden</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>Plausibilitätsprüfungen</u>“, Seite 90ff..</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hauptstudie sollten dann die Erkenntnisse der Pilotstudie auf den bundesweiten kassenartenübergreifenden Datensatz (DaTraV Daten nach §303a-e, SGB V) angewendet werden.</p> <p>Um Patienten mit einer Statinintoleranz zu identifizieren, wurden in Anlehnung an die Definition der Statinintoleranz der EMA in der Pilotstudie folgende drei Kriterien verfolgt: Patienten der Basispopulation, bei denen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ein Statin-Wechsel</li> <li>2. ein Abbruch der Statin-Therapie sowie</li> <li>3. eine Statin-assoziierte Myopathie</li> </ol> <p>nachgewiesen wurde. Jeder dieser Patienten hat somit eine Statin-Behandlung 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 (ICD-10 Codes) diagnostiziert.</p> <p>Jedes der drei Kriterien stellt für sich genommen einen notwendigen aber nicht hinreichenden Hinweis für das Vorliegen einer Statinintoleranz (Statin-assoziierte Myopathie, SAM) dar. Mit der Verknüpfung dieser drei Kriterien wurde die Wahrscheinlichkeit, überwiegend Patienten mit einer SAM zu identifizieren, deutlich verbessert.</p> <p>Im Ergebnis der Pilotstudie wurden drei Gruppen vergleichend darge-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>stellt. Für alle drei Gruppen erfolgte für die Patienten (18 Jahre und älter), die eine Statin assoziierte Myopathie entwickelten, eine Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung des Jahres 2008.</p> <p>Da die Resultate der Untersuchung zur Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit einer Statinintoleranz bereits in Modul 3B ausführlich dargestellt wurden, soll hier lediglich noch einmal die zentrale Ergebnistabelle aufgeführt werden.</p> <table border="1" data-bbox="286 802 1115 1026"> <thead> <tr> <th>Kombination der Kriterien</th> <th>Anzahl Versicherte (roh)</th> <th>Anzahl (Hochrechnung auf GKV <math>\geq</math> 18 Jahre) [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 + 3</td> <td>23</td> <td>5.892 [3.441;8.342]</td> </tr> <tr> <td>2 + 3</td> <td>133</td> <td>36.354 [30.041;42.666]</td> </tr> <tr> <td>1 + 2</td> <td>222</td> <td>59.083 [51.193;67.030]</td> </tr> <tr> <td><b>1 + 2 + 3</b></td> <td><b>7*</b></td> <td><b>1.746 [407;3.026]</b></td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten der Basispopulation, die mindestens einen Statinwechsel aufzeigen</li> <li>2. Patienten der Basispopulation, die einen Abbruch der Statin-Therapie aufzeigen</li> <li>3. Erstmaliges Auftreten von Statin-assoziierten Myopathien bei Patienten der Basispopulation</li> </ol> <p>Datenbasis: Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen. Standardisiert auf die GKV-Bevölkerung Deutschlands (18 Jahre und älter) der jeweiligen Jahre * Es ist zu beachten, dass mindestens ein Wechsel erfolgte. Falls man als Kriterium genau ein Wechsel zugrunde legt, reduziert sich die Zahl auf 4 Versicherte in der Basispopulation. Zur Berechnung von 95 %-Konfidenzintervallen im Rahmen der Hochrechnung der Fallzahlen auf die GKV- bzw. BRD-Bevölkerung wurden Wilson's score Intervalle verwendet [62].</p> <p>In der Basispopulation wiesen 7 Patienten die Kriterien (siehe Tabelle) eins bis drei auf, die nach standardisierter Hochrechnung 1.746 Pati-</p>	Kombination der Kriterien	Anzahl Versicherte (roh)	Anzahl (Hochrechnung auf GKV $\geq$ 18 Jahre) [95 % KI]	1 + 3	23	5.892 [3.441;8.342]	2 + 3	133	36.354 [30.041;42.666]	1 + 2	222	59.083 [51.193;67.030]	<b>1 + 2 + 3</b>	<b>7*</b>	<b>1.746 [407;3.026]</b>	
Kombination der Kriterien	Anzahl Versicherte (roh)	Anzahl (Hochrechnung auf GKV $\geq$ 18 Jahre) [95 % KI]															
1 + 3	23	5.892 [3.441;8.342]															
2 + 3	133	36.354 [30.041;42.666]															
1 + 2	222	59.083 [51.193;67.030]															
<b>1 + 2 + 3</b>	<b>7*</b>	<b>1.746 [407;3.026]</b>															

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten entsprechen. Es handelt sich dabei um inzidente Statin-Empfänger im Zeitraum von 2006 bis 2010. Unter der Annahme einer Dauer der Statinintoleranz von fünf Jahren kann die 5-Jahresinzidenz als Prävalenz interpretiert werden.</p>	
S. 35/36	<p><b>Definition der Statinintoleranz (Teilanwendungsgebiet B)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Eine orientierende Literaturrecherche von PMV hat ergeben, dass es keine allgemein konsentrierte Definition der Statinintoleranz gibt [72]. Diese Einschätzung wird durch das Gutachten des Instituts für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin, Deutschland bestätigt [11].</p> <p>Als häufigste, ursächlich belegte und am besten beschriebene Nebenwirkung einer Statin-Behandlung gilt die Statin-assoziierte Myopathie (SAM), sodass sich der pU bei der Studienplanung ausschließlich auf diese Nebenwirkung konzentriert hat. Entsprechend der Ausfüh-</p>	<p>Siehe Antwort zu „<u>ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statinintoleranz</u>“ Seite 59.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																			
	<p>rungen im Dossier erfolgte die Definition der Statintoleranz in Anlehnung an das Design der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie. Auf die Validität des Studiendesigns wurde bereits an anderer Stelle näher eingegangen (siehe Seite 15). Das 95 %-Konfidenzintervall der 5-Jahresinzidenz (entspricht der Prävalenz unter Annahme einer „Krankheitsdauer“ von fünf Jahren), basierend auf einer kleinen Fallzahl, umfasst einen großen Unsicherheitsbereich von 407 bis 3.026 Patienten mit Statin-assoziiertes Myopathie, mit mindestens einem Statinwechsel und einem Abbruch der Statintherapie.</p> <p>Mit Vorliegen der ersten Daten in aggregierter Form der Hauptstudie kann nun eine präzisere <b>Schätzung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet B mit 2.245 Patienten</b> angegeben werden:</p> <table border="1" data-bbox="280 1050 1149 1356"> <thead> <tr> <th>Kombination der Kriterien</th> <th>Anzahl Patienten (Plotstudie)</th> <th>Anzahl Patienten (Hauptstudie)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>5-Jahresinzidenz (entspricht der Prävalenz unter Annahme einer Krankheitsdauer von fünf Jahren)</b></td> </tr> <tr> <td>1+3</td> <td>5.892</td> <td>3.155*</td> </tr> <tr> <td>2+3</td> <td>36.354</td> <td>17.850*</td> </tr> <tr> <td>1+2</td> <td>59.083</td> <td>50.610*</td> </tr> <tr> <td>1+2+3</td> <td>1.746; 95 % KI [407;3026]</td> <td><b>2.245*</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>1: Patienten, die mindestens einen Statinwechsel aufzeigen</p>	Kombination der Kriterien	Anzahl Patienten (Plotstudie)	Anzahl Patienten (Hauptstudie)	<b>5-Jahresinzidenz (entspricht der Prävalenz unter Annahme einer Krankheitsdauer von fünf Jahren)</b>			1+3	5.892	3.155*	2+3	36.354	17.850*	1+2	59.083	50.610*	1+2+3	1.746; 95 % KI [407;3026]	<b>2.245*</b>	
Kombination der Kriterien	Anzahl Patienten (Plotstudie)	Anzahl Patienten (Hauptstudie)																		
<b>5-Jahresinzidenz (entspricht der Prävalenz unter Annahme einer Krankheitsdauer von fünf Jahren)</b>																				
1+3	5.892	3.155*																		
2+3	36.354	17.850*																		
1+2	59.083	50.610*																		
1+2+3	1.746; 95 % KI [407;3026]	<b>2.245*</b>																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="280 528 1149 675" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>2: Patienten, die einen Abbruch der Statintherapie aufzeigen</p> <p>3: Erstmaliges Auftreten von Statin-assoziierten Myopathien</p> <p>*: Für die Vergleichbarkeit wurden die 1-Jahres-Inzidenzangaben der Hauptstudie mit dem Faktor 5 multipliziert</p> </div> <p>Die Ergebnisse der Pilot- und der Hauptstudie unterscheiden sich zwar numerisch voneinander, sie liegen jedoch in den vier verwendeten Merkmalskombinationen nur maximal um den Faktor 2,6 auseinander. Das ist auf die unterschiedlichen äußeren Rahmenbedingungen der beiden Studien zurück zu führen. Hinsichtlich der Größenordnung sind die Ergebnisse beider Studien jedoch vergleichbar.</p> <p>Die Pilotstudie wurde auf Basis der Versichertenpopulation einer regionalen Krankenkasse (AOK Hessen, 18,75 %-Stichprobe) durchgeführt, auf die GKV-Population standardisiert und anschließend hochgerechnet. Bei der Interpretation der so gewonnenen Ergebnisse sind Limitationen aufgrund der regionalen Varianz sowie der Varianz in der Morbidität und den Therapiestandards zwischen den Krankenkassen zu berücksichtigen. Aufgrund des zur Verfügung stehenden Datenmaterials (2000 bis 2012) wurden in der Pilotstudie folgende Analysezeiträume gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drei Jahre Statin-freier Vorlauf</li> <li>• Fünf Jahre Einschlusszeitraum (erste Statinverordnung 2006-</li> </ul>	



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Jahre Nachbeobachtung</li> </ul> <p>Die Hauptstudie wurde auf dem Datensatz der Datentransparenzverordnung (DaTraV, DIMDI), einer Vollerhebung aller GKV-Versicherten, durchgeführt. Da zum Zeitpunkt der Auswertung nur die Datenjahre 2008 bis 2011 zur Verfügung standen, mussten die Auswertungszeiträume der Hauptstudie geringfügig an die vorhandene Datenlage angepasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Jahre Statin-freier Vorlauf</li> <li>• Ein Jahr Einschlusszeitraum (erste Statinverordnung 2010)</li> <li>• Ein Jahr Nachbeobachtung</li> </ul> <p>Aufgrund des verkürzten Vorlauf- und Einschlusszeitraumes sowie der geringeren Nachbeobachtungszeit sind die Ergebnisse der Pilotstudie nicht 1:1 auf die Hauptstudie übertragbar. Als Annäherung können jedoch die Ergebnisse der Hauptstudie mit dem Faktor 5 multipliziert werden, um den fünfmal kürzeren Einschlusszeitraum zu berücksichtigen. Dies erfolgt unter der Annahme, dass das Auftreten der Statinintoleranz (Jahresinzidenz) in der GKV-Population konstant ist. Gegenteilige Erkenntnisse zu der getroffenen Annahme liegen dem pU nicht vor.</p> <p>In welchem Ausmaß der unterschiedliche Statin-freie Vorlauf (drei vs. zwei Jahre) und die unterschiedliche Nachbeobachtungsdauer (zwei</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vs. ein Jahr) ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse der Hauptstudie haben, kann ohne Vorliegen der vollständigen Daten bzw. methodisch ausgerichteter Analysen, zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend bewertet werden.</p>	
S. 36	<p><b>10 % Grenze und Anpassung der Zielpopulation (Teilanwendungsgebiet C)</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Es ist nachvollziehbar, dass der pU sich auf die Anzahl der durchgeführten LDL-Apheresen aus dem KBV-Qualitätsbericht stützt.</p> <p><i>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.</i></p> <p><b>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.“</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zur Frage der Quantifizierung von Patienten mit therapieresistenter Hypercholesterinämie (Obergrenze) wurde nach Einreichung des</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossiers noch eine zusätzliche Datenbankanalyse vom pU in Auftrag gegeben. Dadurch ergaben sich geänderte Zielpopulationen für die Teilanwendungsgebiete A und C. Auf diesen Umstand wurde bereits bei den „Allgemeinen Anmerkungen“ hingewiesen (vgl. S. 9).</p> <p>Die Analyse (Fragestellung, Methodik) sowie die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt und diskutiert:</p> <p><u>Forschungsfrage</u></p> <p>Ermittlung der Prävalenz kardiovaskulärer Hochrisikopatienten mit Hypercholesterinämie, die trotz maximaler lipidsenkender Therapie und optimaler Compliance die angestrebten LDL-C Zielwerte (<math>\leq 70</math> mg/dl) nicht erreichen (therapierefraktäre Patienten, für die eine Apherese-therapie indiziert ist).</p> <p><u>Methodik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studienkonzept: retrospektive Datenbankanalyse</li> <li>- Studientyp: Längsschnittstudie</li> <li>- Datenquelle: IMS Disease Analyzer® Die Validität und Repräsentativität der Datenbank kann als gesichert gelten [76].</li> <li>- Analysenzeitraum: 01.09.14 - 30.08.15</li> <li>- Patientenselektion (Einschlusskriterien) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten im Analysezeitraum (01.09.14 - 30.08.15)</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>- gesetzlich krankenversichert (GKV-Patienten)</li> <li>- Hypercholesterinämie [ICD-10 Code E78]</li> <li>- Hypercholesterinämie gemäß Alirocumab-Label [E78.0, E78.2, E78.4, E78.5, E78.8, E78.9]; Umsetzung des Zielkriteriums „Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie“</li> <li>- mindestens einen LDL-C-Wert im Analysenzeitraum (01.09.14 - 30.08.15); Messkategorien: <math>&lt;70</math>, <math>\geq 70</math>, <math>\geq 100</math>, <math>\geq 130</math>, <math>\geq 160</math> mg/dl (Umsetzung des Zielkriteriums „Erreichen der LDL-C-Ziele“)</li> <li>- letzte maximale lipidsenkende Verordnung 0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung (Rationale: Es wird sichergestellt, dass der dokumentierte LDL-C Wert das aktuelle Behandlungsergebnis widerspiegelt)</li> <li>- erste maximale lipidsenkende Verordnung <math>\geq</math> 12 Monate vor letzter VO (Rationale: Es wird sichergestellt, dass die Patienten die Voraussetzungen für die Durchführung einer Apheresetherapie erfüllen)</li> <li>- Compliance (Medication Possession Rate) <math>\geq</math> 80% zwischen letzter und erster lipidsenkender Verordnung (Rationale: Es wird sichergestellt, dass der Patient we-</li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nigstens 80 % der verordneten Arzneimittel hätte einnehmen können)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster Verordnung)</li> <li>- <u>Weitere Definitionen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesicherte KHK-Diagnose           <ul style="list-style-type: none"> <li>• akuter oder stummer Myokardinfarkt (ICD-10 Codes: I21, I22, I23, I25.2)</li> <li>• instabile Angina pectoris ( ICD-10 Code: I20.0)</li> <li>• Koronare Revaskularisations-Maßnahmen (klartextliche Angaben: Bypass, Dilatation, Stent)</li> <li>• andere diagnostizierte, klinisch relevante KHK (ICD-10 Codes: I20, I24, I25)</li> </ul> </li> <li>- Lipidsenkende Therapie: Es wird unterschieden zwischen           <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>maximal mögliche</b> lipidsenkende Therapie (für Teilpopulation C1)               <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg pro Tag ± andere Lipidsenker</li> <li>b. Atorvastatin 40 mg oder 80 mg pro Tag</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">± andere Lipidsenker</p> <p style="text-align: center;">c. Simvastatin 80 mg pro Tag ± andere Lipidsenker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>maximal verträgliche</u></b> lipidsenkende Therapie (für Teilpopulation C2) <ul style="list-style-type: none"> <li>a. alle Statine (in jeglicher Dosierung) plus jeder andere Lipidsenker (ohne Ezetimib)</li> <li>b. alle Statine (in jeglicher Dosierung) plus Ezetimib</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Methodik der Hochrechnung</u></p> <p>Um eine realistische Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation in Deutschland auf Basis des IMS Panels durchzuführen, muss ein an die vorliegende Analyse angepasster <b>spezifischer Hochrechnungsfaktor</b> bestimmt werden. Bei der Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, für die dokumentierte LDL-C-Werte vorliegen. Um den Hochrechnungsfaktor für diese Patienten zu ermitteln ist ein 3-stufiges Vorgehen erforderlich:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Bestimmung des Hoppingfaktors</u></li> </ol> <p>Derzeit geht IMS in Deutschland von insgesamt 53.703 nie-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dergelassenen Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten (APIs) aus. In die Analyse sind 1.562 Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten eingeflossen (überschneidungsfreies Panel). Diese Praxen erreichen somit eine Abdeckung von 2,9 %. Zusätzlich wird angenommen, dass ein Teil der Patienten innerhalb eines Kalenderjahres mehrere Ärzte der gleichen Fachrichtung konsultiert (Ärzt hopping). Laut IMS variieren die Angaben zur Prävalenz dieses Phänomens zwischen den verschiedenen Facharztgruppen in einem Ausmaß von 6,3 bis 56 %. Auf Basis einer IMS-internen Evaluation externer longitudinaler Verordnungsdaten konnte ermittelt werden, dass 18,6 % der bei den APIs erfassten Patienten innerhalb eines Jahres auch einen anderen Arzt der gleichen Fachgruppe (API) besucht haben und daher mehrfach erfasst wurden. Der Hoppingfaktor muss bei der Hochrechnung entsprechend berücksichtigt werden (weitere Erläuterungen zum Ärztehopping auf Seite 49).</p> <p>2. <u>Bestimmung des Hochrechnungsfaktors für alle Patienten</u></p> <p>Basierend auf der o.g. Grundgesamtheit von 53.703 Ärzten in Deutschland und 1.562 Ärzten im IMS-Panel wird -unter Berücksichtigung des Ärztehoppings innerhalb der ausgewählten Fachgruppe (APIs)- der Hochrechnungsfaktor für alle Patienten ermittelt. Unter der Annahme, dass 18,6 % der Patienten doppelt gezählt wurden, ergibt sich der Hochrechnungsfaktor</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 28 für alle Patienten:</p> <p><u>Herleitung</u></p> <p>a. <math>53.703 / 1.562 = 34,4</math></p> <p>b. <math>0,186 \times 34,4 = 6,4</math></p> <p>c. <math>34,4 - 6,4 = 28,0</math></p> <p>3. <u>Bestimmung des angepassten Hochrechnungsfaktors für Patienten mit dokumentierten LDL-C-Werten</u></p> <p>Da die LDL-C-Werte nur für einen Teil der Patienten in der Datenbank verfügbar sind (56,8 %), muss zur Quantifizierung der Patientengruppen, die auf LDL-C-Werten basieren, der <b>angepasste Hochrechnungsfaktor von 49,3</b> verwendet werden:</p> <p><u>Herleitung</u></p> <p>a. <math>1/0,568 = 1,76</math></p> <p>b. <math>28 \times 1,76 = 49,3</math></p> <p><u>Ergebnisse</u></p> <p>In die Auswertung sind Praxen mit regelmäßigen Datenlieferungen im Zeitraum 01.09.14 bis 30.08.15 eingeflossen. Dieses Kriterium erfüllten 1.262 Praxen mit 1.562 tätigen Ärzten. Aus einer Grundgesamtheit von 2.602.031 Patienten in der Datenbank wurden nur Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen und hohem kardiovaskulären Risiko</p>	



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>eingeschlossen (Sekundärprävention), die trotz maximaler lipidsenkender Therapie und optimaler Compliance die angestrebten LDL-C Zielwerte (<math>\leq 70</math> mg/dl) nicht erreichen (therapierefraktäre Patienten, für die eine Apheresetherapie indiziert ist).</p> <table border="1" data-bbox="275 678 1191 805"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anzahl Praxen</th> <th>Anzahl Ärzte</th> <th>Anzahl Patienten (GKV, &gt;18 Jahre) im Analysezeitraum</th> <th>Hochrechnungsfaktor für alle Patienten</th> <th>Hochrechnungsfaktor für Patienten mit bekannten LDL-Werten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>APIs (Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten)</td> <td>1.262</td> <td>1.562</td> <td>2.602.031</td> <td>28,0</td> <td>49,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Entsprechend der im Methodenteil beschriebenen Selektionskriterien (s. oben) wurde die Zielpopulation für Alirocumab in Teilanwendungsgebiet C schrittweise hergeleitet:</p> <p><u>Teilpopulation C1: Hochrisikopatienten mit maximal möglicher Statintherapie</u></p> <p>Für die mit der maximal möglichen (auf dem Markt verfügbaren) Statintherapie behandelten Patienten („Teilpopulation“ C1) erfüllen 1.003 Patienten die Einschlusskriterien. Hochgerechnet ergibt dies 49.406 GKV-Patienten:</p>		Anzahl Praxen	Anzahl Ärzte	Anzahl Patienten (GKV, >18 Jahre) im Analysezeitraum	Hochrechnungsfaktor für alle Patienten	Hochrechnungsfaktor für Patienten mit bekannten LDL-Werten	APIs (Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten)	1.262	1.562	2.602.031	28,0	49,3	
	Anzahl Praxen	Anzahl Ärzte	Anzahl Patienten (GKV, >18 Jahre) im Analysezeitraum	Hochrechnungsfaktor für alle Patienten	Hochrechnungsfaktor für Patienten mit bekannten LDL-Werten									
APIs (Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten)	1.262	1.562	2.602.031	28,0	49,3									

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" data-bbox="275 539 1189 821"> <thead> <tr> <th>Filter/Kategorie</th> <th>Patienten in der Datenbank</th> <th>Patienten hochgerechnet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015</td> <td>88.863</td> <td>4.377.234</td> </tr> <tr> <td>Letzte maximale lipidsenkende Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)</td> <td>4.669</td> <td>229.987</td> </tr> <tr> <td>Erste maximale lipidsenkende Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)</td> <td>2.927</td> <td>144.179</td> </tr> <tr> <td>Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster lipidsenkender VO</td> <td>1.717</td> <td>84.576</td> </tr> <tr> <td>Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)</td> <td>1.003</td> <td>49.406</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="275 837 1189 1002">Die weitere Differenzierung der 1.003 Patienten ergibt 896 Patienten, die keinen weiteren Lipidsenker zur maximal möglichen Statintherapie erhalten und 107 Patienten, die eine Kombination aus maximal möglichen Statintherapie und einem anderen Lipidsenker (Ezetimib, Fibrate, Anionenaustauscher) erhalten.</p> <p data-bbox="275 1021 1189 1085"><u>Teilpopulation C2: Hochrisikopatienten mit maximal verträglicher Statintherapie</u></p> <p data-bbox="275 1109 1189 1204">Für die mit der maximal verträglichen Statintherapie behandelten Patienten („Teilpopulation“ C2) erfüllen 12.224 Patienten die Einschlusskriterien. Hochgerechnet ergibt dies 602.133 GKV-Patienten.</p>	Filter/Kategorie	Patienten in der Datenbank	Patienten hochgerechnet	LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015	88.863	4.377.234	Letzte maximale lipidsenkende Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)	4.669	229.987	Erste maximale lipidsenkende Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)	2.927	144.179	Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster lipidsenkender VO	1.717	84.576	Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)	1.003	49.406	
Filter/Kategorie	Patienten in der Datenbank	Patienten hochgerechnet																		
LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015	88.863	4.377.234																		
Letzte maximale lipidsenkende Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)	4.669	229.987																		
Erste maximale lipidsenkende Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)	2.927	144.179																		
Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster lipidsenkender VO	1.717	84.576																		
Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)	1.003	49.406																		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" data-bbox="280 542 1187 805"> <thead> <tr> <th>Filter/Kategorie</th> <th>Patienten in der Datenbank</th> <th>Patienten hochgerechnet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015</td> <td>88.863</td> <td>4.377.234</td> </tr> <tr> <td>Letzte Statin-Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)</td> <td>50.358</td> <td>2.480.546</td> </tr> <tr> <td>Erste Statin-Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)</td> <td>41.724</td> <td>2.055.250</td> </tr> <tr> <td>Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster Statin-VO</td> <td>25.596</td> <td>1.260.814</td> </tr> <tr> <td>Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)</td> <td>12.224</td> <td>602.133</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die weitere Differenzierung der 12.224 Patienten ergibt 921 Patienten, die Ezetimib zur maximal verträglichen Statintherapie erhalten und 132 Patienten, die eine Kombination aus maximal verträglicher Statintherapie und einem anderen Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher) erhalten. Die Differenz von 11.171 Patienten erhält eine Statin-Monotherapie (alle verfügbaren Dosierungen).</p> <p><u>Teilanwendungsgebiet C: <b>Untergrenze</b> der Patienten mit therapierefraktärer Hypercholesterinämie</u></p> <p>Die Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C wurde in Modul 3C mit 1.221 Patienten angegeben. Als maßgebliche Quelle dafür wurde der KBV-Qualitätsbericht 2014 herangezogen [77]. Mittlerweile wurde der KBV Qualitätsbericht 2015 veröffentlicht [78]. Unter Berücksichtigung aller mit LDL-C Apherese behandelten Patienten mit der Indikationsstellung „schwere Hypercholesterinämie“ wird die <b>Untergrenze</b> für <b>Teilanwendungsgebiet C</b> auf <b>1.472 Patienten</b> angehoben.</p>	Filter/Kategorie	Patienten in der Datenbank	Patienten hochgerechnet	LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015	88.863	4.377.234	Letzte Statin-Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)	50.358	2.480.546	Erste Statin-Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)	41.724	2.055.250	Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster Statin-VO	25.596	1.260.814	Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)	12.224	602.133	
Filter/Kategorie	Patienten in der Datenbank	Patienten hochgerechnet																		
LDL Wert in 01.09.2014 bis 30.08.2015	88.863	4.377.234																		
Letzte Statin-Verordnung (0-6 Monate vor letzter LDL-C Messung)	50.358	2.480.546																		
Erste Statin-Verordnung (≥ 12 Monate vor letzter VO)	41.724	2.055.250																		
Compliance (MPR) ≥ 80% zwischen letzter und erster Statin-VO	25.596	1.260.814																		
Gesicherte KHK-Diagnose (≤ 5 Jahre vor erster VO) und HC-Diagnose (gemäß Label)	12.224	602.133																		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Teilanwendungsgebiet C (C1+C2): <b>Obergrenze</b> der Patienten mit therapieresistenter Hypercholesterinämie</u></p> <p>Für die Schätzung der Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C wurde eine Unsicherheit des KBV-Qualitätsberichts von 10 % angenommen und eine Obergrenze von 1.343 Patienten ermittelt. Diese Patientenzahl stellte nach Ansicht des pU eine deutliche Unterschätzung der gesamten GKV-Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C dar, da therapieresistente Patienten, für die eine Apherese-Behandlung potenziell indiziert aber noch nicht erfolgt ist, unberücksichtigt bleiben. Um entsprechend der Fragestellung der hier dargestellten Analyse nun die Obergrenze der Patienten mit therapieresistenter Hypercholesterinämie zu ermitteln, wurden die Analysen für Teilpopulation C1 und C2 überschneidungsfrei kombiniert. Dazu entfallen die unter 2. dokumentierten Patienten, da sie eine Teilpopulation der unter 3 und 4 dokumentierten Patienten darstellen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Therapie</th> <th>Patienten in der Datenbank</th> <th>Hoch- rechnung</th> <th>LDL ≥ 70 mg/dl</th> <th>LDL ≥100 mg/dl</th> <th>LDL ≥ 130 mg/dl</th> <th>LDL ≥ 160 mg/dl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. max. mögliche Statinverordnung ohne andere Lipidsenker</td> <td>896</td> <td>44.135</td> <td>37.584</td> <td>19.950</td> <td>6.207</td> <td>1.675</td> </tr> <tr> <td>2. max. mögliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern*</td> <td>107</td> <td>5.271</td> <td>4.384</td> <td>2.561</td> <td>1.231</td> <td>640</td> </tr> <tr> <td>Σ max. mögl. Statintherapie (1+2)</td> <td>1003</td> <td>49.406</td> <td>41.968</td> <td>22.511</td> <td>7.438</td> <td>2.315</td> </tr> <tr> <td>3. max. verträgliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern (ohne Ezetimib)</td> <td>132</td> <td>6.502</td> <td>5.271</td> <td>3.251</td> <td>1.478</td> <td>591</td> </tr> <tr> <td>4. max. verträgliche Statinverordnung mit Ezetimib</td> <td>921</td> <td>45.367</td> <td>36.993</td> <td>17.881</td> <td>5.123</td> <td>1.823</td> </tr> <tr> <td>Σ max. verträgl. Statintherapie (3+4)</td> <td>1.053</td> <td>51.869</td> <td>42.264</td> <td>21.132</td> <td>6.601</td> <td>2.414</td> </tr> <tr> <td colspan="7">* entspricht einer Teilpopulation von 3 + 4</td> </tr> <tr> <td><b>Summe 1+3+4</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>79.848</b></td> <td><b>41.082</b></td> <td><b>12.808</b></td> <td><b>4.089</b></td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td></td> <td></td> <td>79.313 80.385</td> <td>40.693 41.474</td> <td>12.589 13.030</td> <td>3.965 4.216</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Schlussfolgerung:</b></p> <p>Die deutschen Leitlinien zur Behandlung der Hypercholesterinämie empfehlen folgende Vorgehensweise (Stufentherapie):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Allgemeine Maßnahmen zur Veränderung des Lebensstils (Umstellung der Ernährung, Einleitung eines Bewegungsprogramms, Einstellung des Rauchens).</li> </ol>	Therapie	Patienten in der Datenbank	Hoch- rechnung	LDL ≥ 70 mg/dl	LDL ≥100 mg/dl	LDL ≥ 130 mg/dl	LDL ≥ 160 mg/dl	1. max. mögliche Statinverordnung ohne andere Lipidsenker	896	44.135	37.584	19.950	6.207	1.675	2. max. mögliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern*	107	5.271	4.384	2.561	1.231	640	Σ max. mögl. Statintherapie (1+2)	1003	49.406	41.968	22.511	7.438	2.315	3. max. verträgliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern (ohne Ezetimib)	132	6.502	5.271	3.251	1.478	591	4. max. verträgliche Statinverordnung mit Ezetimib	921	45.367	36.993	17.881	5.123	1.823	Σ max. verträgl. Statintherapie (3+4)	1.053	51.869	42.264	21.132	6.601	2.414	* entspricht einer Teilpopulation von 3 + 4							<b>Summe 1+3+4</b>			<b>79.848</b>	<b>41.082</b>	<b>12.808</b>	<b>4.089</b>	95% KI			79.313 80.385	40.693 41.474	12.589 13.030	3.965 4.216	
Therapie	Patienten in der Datenbank	Hoch- rechnung	LDL ≥ 70 mg/dl	LDL ≥100 mg/dl	LDL ≥ 130 mg/dl	LDL ≥ 160 mg/dl																																																																		
1. max. mögliche Statinverordnung ohne andere Lipidsenker	896	44.135	37.584	19.950	6.207	1.675																																																																		
2. max. mögliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern*	107	5.271	4.384	2.561	1.231	640																																																																		
Σ max. mögl. Statintherapie (1+2)	1003	49.406	41.968	22.511	7.438	2.315																																																																		
3. max. verträgliche Statinverordnung mit anderen Lipidsenkern (ohne Ezetimib)	132	6.502	5.271	3.251	1.478	591																																																																		
4. max. verträgliche Statinverordnung mit Ezetimib	921	45.367	36.993	17.881	5.123	1.823																																																																		
Σ max. verträgl. Statintherapie (3+4)	1.053	51.869	42.264	21.132	6.601	2.414																																																																		
* entspricht einer Teilpopulation von 3 + 4																																																																								
<b>Summe 1+3+4</b>			<b>79.848</b>	<b>41.082</b>	<b>12.808</b>	<b>4.089</b>																																																																		
95% KI			79.313 80.385	40.693 41.474	12.589 13.030	3.965 4.216																																																																		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Beginn der medikamentösen Therapie mit einem Statin (evidenzbasierte <b>Erstlinientherapie</b>) und Dosisanpassung bis zur Erreichung der individuellen LDL-C-Zielwerte.</p> <p>Bei „Problempatienten“ (z.B. Kontraindikationen gegen Statine oder komplette Statin-Unverträglichkeit) Wechsel des Statins bzw. Reexposition nach vorübergehender Therapieunterbrechung oder Umstellung auf Ezetimib (evtl. in Kombination mit einem Fibrat oder einem Anionenaustauscher) .</p> <p>3. Kombinationstherapie mit Ezetimib (evidenzbasierte <b>Zweitlinientherapie</b>).</p> <p>4. Höchstisiko-Patienten, die trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten der Stufen 1-3 ihre individuellen LDL-C-Zielwerte um etwa das Doppelte überschreiten (130 bis 140 mg/dL) sollten einer Aphereseherapie unterzogen werden (<b>Drittlinientherapie</b> als „ultima ratio“).</p> <p>Aus den dargestellten Empfehlungen ist abzuleiten, dass vor der Einleitung einer Apherese-Behandlung ein weiterer medikamentöser Therapieversuch mit Alirocumab indiziert ist. Zahlreiche klinische Studien haben gezeigt, dass Alirocumab – zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statin-Therapie gegeben – eine weitere LDL-C Senkung von über 60 % erreicht. Es ist also zu erwarten, dass die Therapie mit Alirocumab einen Teil der Apheresepatienten von der Maschine „befreien“ kann, zumindest aber die Aphereseintervalle deutlich verlän-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gern wird.</p> <p>Schon heute ist die Evidenz der PCSK9-Inhibitoren im Hinblick auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos besser als für die Apherese-therapie. Das zeigen sowohl Sicherheitsanalysen [59] als auch eine Metanalyse [58].</p> <p>Darüber hinaus läuft derzeit eine RCT (ODYSSEY ESCAPE Studie), die prüft, inwieweit eine Therapie mit Alirocumab in der Lage ist, die Apherese-therapie zu reduzieren bzw. die Apherese völlig zu ersetzen [10]. Es ist davon auszugehen, dass die vollständige oder teilweise Substitution der Apheresebehandlung sowohl die gesundheitsbezo-gene Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert als auch die Behandlungskosten für das Gesundheitssystem deutlich reduziert. Die ersten Ergebnisse der ESCAPE-Studie werden dem G-BA recht-zeitig vor der mündlichen Anhörung am 22.03.16 zugestellt.</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung von Evolocumab wurden rele-vante LDL-C-Zielwerte für Höchstisikopatienten diskutiert, bei deren Überschreitung eine Therapie mit den PCSK9-Inhibitoren angezeigt ist. Von den Vertretern zahlreicher Fachgesellschaften wurden über-einstimmend LDL-C-Grenzwerte von <math>\geq 110</math> mg/dL bzw. <math>\geq 130</math> mg/dL genannt. Unter Berücksichtigung einer entsprechenden Interventions-grenze für den LDL-C-Wert bei Höchstisikopatienten lässt sich somit eine Obergrenze für die Populationsgröße von Teilanwendungsgebiet C abschätzen.</p>	<p>Für die Patientenpopulation c) bezieht sich der Unternehmer im Dossier auf den KBV Qualitätsbericht 2014 und geht von einer 10-prozentigen Unsicherheit der Patientenzahlen aus, sodass im Dos-sier eine Spanne von 1.221 - 1.343 Patienten angegeben ist. Im Zuge</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Danach könnte die <b>Obergrenze</b> der behandlungsbedürftigen Zielpopulation für Teilanwendungsgebiet C (therapierefraktäre Hochrisikopatienten) gemäß der durchgeführten Längsschnittstudie zwischen <b>12.808 und 41.082</b> Patienten liegen. Dies liegt in der Größenordnung, die von Prof. Ulrich Laufs als Vertreter der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) in der mündlichen Anhörung der frühen Nutzenbewertung zu Evolocumab am 26.1.2016 als Schätzung angegeben wurde: <i>„Der Punkt aus Sicht der Kardiologie ist, dass es für jeden Patienten, der mit einer Apherese behandelt wird, sicher 10 bis 20 Patienten gibt, die in einer ähnlichen Situation sind, sich aber gegen die Apherese entscheiden oder es nicht zur Apherese kommt“</i> [79]. Demnach gäbe es in Deutschland etwa 15.000 bis 30.000 terapierefraktäre Hochrisikopatienten im Sinne der Kriterien zur Indikationsstellung der Apherese aus den Methoden Richtlinien vertragsärztliche Versorgung [66, 78].</p> <p><b>Stärken der Analyse</b></p> <p>Die ursprünglichen Schwächen der Querschnittsanalyse zur Ermittlung der Populationsgröße für Teilanwendungsgebiet A wurden durch methodische Verbesserungen bei der Ermittlung der Populationsgröße für Teilanwendungsgebiet C ersetzt:</p>	<p>des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der Unternehmer neue Angaben zu Patientenzahlen, insbesondere zur Patientenpopulation c), ein. Dabei geht er nun von einer Spanne von 1.472 bis 12.808 bzw. 41.082 Patienten in der Patientengruppe c) aus.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation c) nicht nur Patienten umfasst, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, sondern die Hochrisikopatienten, für die grundsätzlich die Indikation einer LDL-Apherese besteht, jedoch mit dieser nicht zwingend behandelt werden müssen.</p> <p>Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab angegebene Anzahl der Patienten von <u>ca. 1.500 Patienten</u> beruht auf den Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, für die im Jahr 2014 im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ein Antrag für eine LDL-Apherese genehmigt wurde<sup>31</sup> und stimmt mit der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Untergrenze überein. Die Zahl der Patienten, für die die Indikation einer LDL-Apherese besteht – diese aber nicht erhalten bzw. keinen Antrag stellen – lässt sich nicht genau beziffern. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl handelt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene obere Gren-</p>

<sup>31</sup> Laut KBV Qualitätsbericht 2015: 1.472 angenommene Neu- und Folgeaufträge im Jahr 2014.



Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Längsschnitt- statt Querschnittanalyse</li> <li>• mindestens 12-monatige Therapie mit einer maximal möglichen Statintherapie (mit oder ohne weitere Lipidsenker) bzw. maximal verträglichen Statintherapie (mit oder ohne Ezetimib)</li> <li>• Compliance <math>\geq 80\%</math> (gemessen als Medication Possession Rate)</li> </ul> <p><b>Schwächen der Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der IMS-DA-Datenbank werden lediglich die vom Arzt getätigten Verordnungen erfasst (prescribed daily dose). Die Datenbank gibt keine Auskunft über die tatsächlich eingenommene Menge des Arzneimittels durch den Patienten (consumed daily dose).</li> <li>• Dokumentierte LDL-C-Werte liegen nur für eine Teilpopulation (56,8 %) vor.</li> </ul> <p>Unter Berücksichtigung dieser Limitationen ist die hergeleitete Obergrenze der Zielpopulation von Teilanwendungsgebiet C möglicherweise leicht überschätzt.</p>	<p>ze der Patientenzahlen von 12.808 bzw. 41.082 Patienten wird jedoch nicht nachvollziehbar hergeleitet und als deutlich überschätzt angesehen.</p>
<b>Kosten</b>		
S. 37	<p><b>Berücksichtigung der Kosten von Evolocumab</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Bei allen 3 Fragestellungen berechnet der pU nicht die Kosten</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>des aktuell in der Bewertung befindlichen Wirkstoffes Evolocumab.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Laut Verfahrensordnung sind die Kosten für alle vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien darzustellen. Da Evolocumab nicht als zVT für Alirocumab festgelegt ist, sind die Kosten auch nicht darzustellen.</p>	<p>Dieser Hinweis hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V.</p>
S. 38	<p><b>Theoretischer Herstellerrabatt bei FB-geregelten Produkten</b></p> <p><b>Zitat:</b> „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.“</p> <p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG sieht die Kosten bei allen Wirkstoffen mit generischem Wettbewerb als nicht korrekt berechnet an, da Sanofi nicht den „theoretischen“, sondern den in der Lauer-Taxe tatsächlich ausgewiesenen Herstellerrabatt berücksichtigt.</p> <p>Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, § 9 (7): „Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln (...)“</p> <p>Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht regelhaft für alle Wirkstoffe mit generischem Wettbewerb abgezogen werden. Der pauschale Abzug, den das IQWiG vorschlägt, entspricht nicht den tatsächlichen Marktgegebenheiten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Berücksichtigung der tatsächlichen Herstellerrabathöhe bei festbetragsgeregelten Produkten anhand der Lauer-Taxe (Basis: IFA Daten).</p>	<p>Dieser Hinweis hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V.</p>
S. 38	<p><b>Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><b>Zitat:</b> „Der Wirkstoff Colestyramin ist u.a. als Pulver lose oder in Beuteln abgepackt verfügbar. (...) Die geringsten Jahrestherapiekosten ergeben sich jedoch bei der Darreichungsform Pulver lose“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagenen 2 Handelsformen Vasosan P / S Dose Granulat mit einem über die Wirkstoffmenge geringer kalkulierten Festbetrag als die vom pU gewählte Referenzpackung Quantalan taxieren nach aktuellem Preis- und Produktstand unterhalb des Festbetrages (Stand: Lauer-Taxe / IFA Daten per 01.03.2016).</p> <p>Die Darstellung der Kosten des pU erfolgte auf Grundlage des Festbetrages für die Darreichungsform Pulver/Granulat in Beuteln (z. B. Quantalan). Diese Darreichungsformen wurden im Jahr 2015 über die nationalen Apothekenrechenzentren zu Lasten der GKV mit ca.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>65.000 Packungen abgegeben. Demgegenüber wurden ca. 1.100 Packungen von 1 Handelsform Pulver lose abgerechnet.</p> <p>Die Verwendung der Packung Vasosan Pulver (lose), die aktuell unter Festbetrag taxiert, spiegelt daher nicht die Versorgungsrealität wieder.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten sollte auf Basis der Höhe des aktuellen Festbetrages in der Versorgung gewichtiger Darreichungsformen vorgenommen werden.</p>	<p>Für die Herleitung der Kosten von Colestyramin wurde der entsprechende Festbetrag zugrunde gelegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Group (2015): Praluent® 75 mg / 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen / Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2015 [Zugriff: 26.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2015): CHMP Assessment Report Praluent. [Zugriff: 02.10.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf).
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2014): 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology; 63(25 Pt B):2889-934.
4. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G (2011): Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. Lipids in health and disease; 10:38.
5. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. (2003): Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). The American journal of cardiology; 92(2):152-60.
6. European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders [Zugriff: 16.09.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).
7. Sanofi (2016): Subgruppenanalysen bezüglich der geeigneten Patientenpopulation.
8. Sanofi (2016): Subgruppenanalysen bezüglich der geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-011.
10. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak S, deGoma E, Duell PB, Hohenstein B, et al. (2016): Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial; . J Clin Lipidol; (DOI: 101016/j.jacl201602003);
11. Filler I, Abdel-Hady Algharably E, Kreutz R (2016): Statintoleranz - eine Übersicht. Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. The New England journal of medicine; 372(25):2387-97.
14. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis; 217(1):3-46.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

- (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*; 33(13):1635-701.
16. Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic research in cardiology*; 110(2):4.
  17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
  18. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
  19. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
  20. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.
  21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
  22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
  23. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371(9607):117-25.
  24. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.
  25. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.
  26. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
  27. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.
  28. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular

- events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.
29. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
  30. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH (2006): Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England journal of medicine*; 354(12):1264-72.
  31. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*; 344(8934):1383-9.
  32. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. (1998): Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*; 97(15):1453-60.
  33. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.
  34. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC cardiovascular disorders*; 14:60.
  35. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ (2016): Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*;
  36. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR (2015): Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors--The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *The New England journal of medicine*; 373(17):1588-91.
  37. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H (2005): Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 46(10):1855-62.
  38. Ecker + Ecker GmbH (2016): Evidenz zum Zusammenhang von LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko.
  39. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. (2009): Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *The American journal of medicine*; 122(10):962 e1-8.
  40. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. (2010): Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*; 375(9729):1875-84.
  41. Kühnast S, Fiocco M, van der Hoorn JW, Princen HM, Jukema JW (2015): Innovative pharmaceutical interventions in cardiovascular disease: Focusing on the contribution of non-HDL-C/LDL-C-lowering versus HDL-C-raising: A systematic review and meta-analysis of relevant preclinical studies and clinical trials. *European journal of pharmacology*; 763(Pt A):48-63.
  42. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009580.pub2/abstract>.

43. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. (1987): Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*; 317(20):1237-45.
44. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. (1988): Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Jama*; 260(5):641-51.
45. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. (2005): Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*; 366(9500):1849-61.
46. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. (2007): Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *The New England journal of medicine*; 357(21):2109-22.
47. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP (2014): Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ (Clinical research ed)*; 349:g4379.
48. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. (2011): Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine*; 365(24):2255-67.
49. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. (2014): Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *The New England journal of medicine*; 371(3):203-12.
50. European Medicines Agency (EMA) (2013): European Medicines Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn [Zugriff: Juni 2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/01/WC500137453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/01/WC500137453.pdf).
51. National Heart and Lung and Blood Institute (1984): The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Jama*; 251(3):365-74.
52. National Heart and Lung and Blood Institute (1984): The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*; 251(3):351-64.
53. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, et al. (1992): Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet (London, England)*; 339(8793):563-9.
54. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*; 280(7):605-13.
55. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. (2003): Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*; 349(6):523-34.
56. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, et al. (2002): Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in



- patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *Journal of the American College of Cardiology*; 39(4):610-6.
57. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. (2015): The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *European heart journal*;
  58. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*; 163(1):40-51.
  59. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1489-99.
  60. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*;
  61. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. (2002): Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet (London, England)*; 360(9344):1455-61.
  62. Buchwald H, Campos CT (1995): Program on the surgical control of the hyperlipidemias: 1994 report. *Journal of cardiovascular pharmacology*; 25 Suppl 4:S3-10.
  63. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. (2009): Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ (Clinical research ed)*; 338:b92.
  64. Sanofi (2015): Nichtlineare Regressionen, Modellanpassungen der CTTC-Analyse 2005, inklusive IMPROVE-IT, ODYSSEY LONG-TERM und OSLER-1/-2.
  65. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. (2015): Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. (Bedeutung des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Therapieoption bei Lp(a)-Erhöhung.). *Clinical research in cardiology supplements*; 10(Supplement 1):14-20.
  66. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: November 2014. [Zugriff: 13.08.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL\\_2015-02-19\\_iK-2016-05-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MVV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf).
  67. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Sebelipase alfa - Datum der Veröffentlichung: 4. Januar 2016. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Sebelipase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf).
  68. Burgardt C (2016): Stellungnahme zu Surrogatparametern in der Nutzenbewertung.
  69. IMS Health GmbH & Co OHG (2015): Versorgungsrelevante Population von Risikopatienten mit primärer (nicht familiärer und heterozygoter familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die für eine Therapie mit Alirocumab in Frage kommen (Ergebnisbericht).

70. Schwabe U, Paffrath D (2014): Arzneimittelverordnungsreport 2014. In. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 733-42.
71. Glaeske G, Schick Tanz C (2012): BARMER GEK Arzneimittelreport 2012 - Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2010 bis 2011. [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012/Arzneimittelreport-2012-lang,property=Data.pdf>.
72. PMV Forschungsgruppe (2015): Statin assoziierte Myopathie: Pilotstudie zur Methodik der Operationalisierung einer Falldefinition und Fallzahlab-schätzung der Zielpopulation.
73. (2009): Arzneimittelbrief AMB: Was tun bei Statin-Unverträglichkeit? [Zugriff: 24.02.2016]. URL: [http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/daten/2009,43,91\\_2523.pdf](http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/daten/2009,43,91_2523.pdf).
74. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. (2015): Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. Gesundheitswesen; 77(02):120-6.
75. Motheral B, Brooks J, Clark MA, Crown WH, Davey P, Hutchins D, et al. (2003): A checklist for retrospective database studies--report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 6(2):90-7.
76. Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D (2009): Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. International journal of clinical pharmacology and therapeutics; 47(10):617-26.
77. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Qualitätsbericht 2014. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/KBV\\_Qualitaetsbericht\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2014.pdf).
78. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016): Qualitätsbericht 2015. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/KBV\\_Qualitaetsbericht\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2015.pdf).
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Evolocumab. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-189/2016-01-26\\_Wortprotokoll\\_end\\_Evolocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-189/2016-01-26_Wortprotokoll_end_Evolocumab.pdf).

## 7.2 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	07. März 2016
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pfizer möchten im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Alirocumab in dem Anwendungsgebiet primäre (heterozygote familiäre oder nicht familiäre) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie wie folgt Stellung nehmen:</p> <p><b>Keine Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien aufgrund zu kurzer Studiendauer</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer unter anderem die beiden Studien OPTIONS I und II zur Darstellung eines Zusatznutzens für Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen sowie die beiden Studien ALTERNATIVE und CHOICE II für Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt, eingereicht. Diese genannten Studien wurden vom IQWiG unter anderem mit der Begründung einer zu kurzen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V herangezogen:</p> <p>„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.“ (1, S. 14)</p> <p>„Zudem lag die Studiendauer mit 24 Wochen deutlich unterhalb des</p>	<p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer mehrere Studien zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen vor. Die Bewertung der Studien ergab, dass nicht alle vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V herangezogen werden können.</p> <p>Für die <u>Patientenpopulation a)</u> „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ hat der pharmazeutische Unternehmer 8 Studien (FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II), für die Ableitung eines Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel herangezogen. Darüber hinaus wird im Dossier eine weitere Studie (CHOICE I) ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da bis zur Dossiereinreichung kein finaler Studienbericht vorlag.</p> <p>Insgesamt konnte von diesen insgesamt 9 Studien nur die Studie COMBO II für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Für die Patientenpopulation a) ist die Voraussetzung für eine Anwendung von Alirocumab das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie. Dieses Kriterium wurde jedoch nur bei 2 Studien zum Großteil erfüllt (FH I, FH II), bei denen über 80 % der Patienten mit der maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt wurden. Bei den anderen 7 Studien wurden die Patienten mit einer teilweise gegenüber der max. zugelassenen Dosierung deutlich reduzierten Statindosis behandelt. Dabei wurden in einigen Studienprotokollen die Grenzwerte für die jeweiligen Statine <i>a priori</i> festgelegt, die zum Teil</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erforderlichen Mindestzeitraums von 1 Jahr.“ (1, S. 15)</p> <p>„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.“ (1, S. 16)</p> <p>Das IQWiG begründet dies unter anderem mit den aktuellen Guidelines der European Medicines Agency (EMA):</p> <p>„Dazu ist anzumerken, dass in der Leitlinie eine kurze Mindeststudien-dauer 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 Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt.“ (1, S. 22)</p> <p><b>Position von Pfizer</b></p> <p>Pfizer ist der Meinung, dass eine Studienlänge unter 52 Wochen kein Ausschlusskriterium für eine Studie in der Nutzenbewertung ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Studien mit einer Studiendauer von 24 bzw. 35 Wochen wurden bei der EMA eingereicht und von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses berücksichtigt, die in einer „positive opinion“ am 23. Juli 2015 durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) mündete (2). Auf Basis dieser Empfehlung erteilte die Europäische Kommission am 23. September 2015 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Alirocumab in der gesamten Europäischen Union (3).</p> <p>Der “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the</p>	<p>deutlich von der jeweiligen Maximaldosis gemäß Fachinformation abweichen. Zudem konnten auch Patienten eingeschlossen werden, für die im Ermessen des Prüfarztes deutlich reduzierte Statindosen angezeigt waren. Die Gründe für diese Abweichungen wurden in Erfassungsbögen (Case Report Form) dokumentiert, weitgehend waren hierfür z. B. unerwünschte Ereignisse (UE) bei höherer Dosierung, Begleitmedikationen oder Störungen wie z. B. gestörte Glukosetoleranz bzw. erhöhte Nüchtern-glukosewerte ausschlaggebend. Darüber hinaus wurden fortgeschrittenes Alter, niedriger Body-Mass-Index (BMI), regionale Verschreibungspraxis oder lokale Verschreibungsvorschriften als Kriterien für eine reduzierte Statindosis angegeben, jedoch ist weder im Dossier noch im Studienprotokoll dargelegt, vor welchem Hintergrund diese Kriterien eine Reduktion der Dosis erfordern.</p> <p>Weiterhin war für diese Patientenpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Jedoch wurden die Patienten in den Studien FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder mit Alirocumab bzw. im Kontrollarm mit Placebo behandelt, sodass die Patienten im Kontrollarm keine weitere lipidsenkende Therapie – außer der unveränderbaren Fortführung der Therapie mit einem Statin – erhielten. Dies entspricht jedoch nicht der Vorgabe, die Patienten mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung zu behandeln. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden nur etwa 26 % bzw. 30 % der Patienten zusätzlich zu Statinen (Atorvastatin, Simvastatin oder Rasuvastatin) mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt. Da ein Großteil der Patienten, im Vergleichsarm die LDL-C-Zielwerte nicht erreichte, jedoch auch teilweise keine weiteren Lipidsenker erhielt, kann insgesamt nicht beurteilt werden, ob diese Patienten tatsächlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhielten. Da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>treatment of lipid disorders” der EMA vom 19. Dezember 2013 ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.” (4, S. 9)</p> <p>Aus ClincialTrials.gov geht hervor, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien bereits vor dieser Version der Guideline geplant worden sind und somit der pharmazeutische Unternehmer wahrscheinlich auf Basis der Vorgängerversion der EMA-Guideline vom 18. November 2010 seine Studien plante. Dieser Version ist zu entnehmen, dass eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten unabhängig vom Wirkmechanismus ausreichend ist:</p> <p>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months, up to 12 months, depending on dose titration and the time to achieve maximal response.” (5, S. 8)</p> <p>Pfizer vertritt somit den Standpunkt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien nicht aufgrund der Studienlänge von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden dürfen.</p>	<p>somit nicht adäquat umgesetzt wurde, konnten diese auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden Patienten eingeschlossen, die eine Basisdosis von 20 mg bzw. 40 mg Atorvastatin (OPTIONS I) und 10 mg bzw. 20 mg Rosuvastatin (OPTIONS II) erhielten. Für die Studien wurden die Patienten dann folgendermaßen randomisiert: Alirocumab + Basisstatindosis, Ezetimib + Basisstatindosis, Verdopplung der Statindosis, Wechsel auf Rosuvastatin (OPTIONS I, nur Patienten mit 40 mg Atorvastatin-Dosis). Da hier die Statindosis nicht an die individuellen Erfordernisse der einzelnen Patienten angepasst wurde, um eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung zu ermöglichen, sondern statisch festgelegt wurde, entsprach dieses Vorgehen nicht der Versorgungsrealität und nicht der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weiterhin erhielten die Patienten im Ezetimib-Arm der beiden Studien OPTIONS I und OPTIONS II zusätzlich zu Statinen eskalierend Ezetimib, jedoch wurden auch diese Patienten teilweise nicht mit der Statin-Maximaldosis behandelt und eine Anpassung dieser Dosis war während Studiendauer nicht möglich. Aus diesem Grund ist auch bei diesen Studien die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus wird in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p>Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die in Studienzentren in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt wurde. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden konnte, eingeschlossen. Wie auch in den Studien OPTIONS I und OPTIONS II bekamen die Patienten sowohl vor als auch während der Studie eine Basisstatindosis, welche in der Studie selbst nicht angepasst werden durfte und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>32</sup>) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Dauer der COMBO II Studie betrug 104 Wochen und war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer stellt jedoch die Daten zu Woche 52 für die a priori definierten Endpunkte „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (EQ-5D)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ dar.</p> <p>Wie bereits beschrieben, lagen die gegebenen Statindosen (20 mg oder 40 mg Rosuvastatin, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin, 80 mg Simvastatin) in der Studie COMBO II teilweise deutlich unterhalb der in den Fachinformationen angegebenen maximalen Statindosen. Den Unterlagen des Dossiers war jedoch nicht zu entnehmen, aus welchen Gründen die Patienten eine geringere Statindosis erhielten. Das Vorgehen in der Studie kann daher – wie auch bei den Studien OPTIONS I und OPTIONS II – nicht als maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung betrachtet werden. Aus diesem Grund kann nicht das gesamte Patientenkollektiv der Studie COMBO II für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der phar-</p>

<sup>32</sup> Falls der LDL-C-Zielwert von  $\leq 70$  mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mazeutische Unternehmer Daten einer Subpopulation aus dieser Studie vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn vom Arzt für diese Patienten der Grund „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen vermerkt wurde<sup>33</sup>.</p> <p>Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass nur etwa 8% der gesamten Studienpopulation eine geringere Statindosis mit dem Vermerk „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen erhalten hat. Bei einem Großteil der Studienpopulation der Studie COMBO II wurde somit nicht dokumentiert, warum diese eine deutlich reduzierte Statindosis erhielten.</p> <p>Die nachbewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Der LDL-C-Ausgangswert lag bei diesen Patienten im Mittel bei 98,8 mg/dl bzw. 102,6 mg/dl. Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet. Zur gesamten Studiendauer von 104 Wochen wurden auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.</p> <p>Zusammengenommen zeigten sich nach Bewertung der beschriebenen</p>

<sup>33</sup> Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilpopulation der Studie COMBO II keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die <u>Patientenpopulation b)</u> „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ werden im Dossier zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Studie ALTERNATIVE und CHOICE II. Beide Studien können jedoch aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden:</p> <p>In die Studie ALTERNATIVE wurden Patienten mit einer Statintoleranz und einem moderaten bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen und während der 24-wöchigen Behandlungsdauer zusätzlich zu einer Diät mit einer lipidsenkenden Therapie (ohne Statine bzw. Ezetimib) mit Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>34</sup>, Ezetimib (10 mg) oder Atorvastatin (20 mg) behandelt. An die Studie schloss sich entweder eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase an oder es erfolgte eine offene, einarmige Extensionsphase mit einer geplanten Dauer von über 3 Jahren, welche noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.</p>

<sup>34</sup> Wenn die Patienten in Woche 8 ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, konnte die Dosierung von Alirocumab ab Woche 12 von 75 mg auf 150 mg erhöht werden.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis<sup>35</sup> und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTERNATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt. Da sich in diesem Therapiearm keine erhöhte Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statinintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen.</p> <p>In der Studie CHOICE II wurden Patienten untersucht, die ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und die nicht mit Statinen sondern mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer handelte es sich bei 90 % der Patienten um Patienten mit einer festgestellten Statinintoleranz. Zusätzlich zu einer Diät und bei einem Teil der Patienten außerdem zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Therapie (Ezetimib oder Fenofibrat als Monotherapie)<sup>36</sup> erhielten die Patienten über einer Be-</p>

<sup>35</sup> Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

<sup>36</sup> Diese lipidmodifizierende Therapie (LMT) wurde während des Screenings und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht angepasst, außer bei außergewöhnlichen Umständen (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 175).

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlungsdauer von 24 Wochen entweder Placebo oder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>5</sup>. Anschließend folgte eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase bzw. eine freiwillige Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren. Da die Studie CHOICE II zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht abgeschlossen war, legt der pharmazeutische Unternehmer für die in Betracht kommenden Patienten mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor.</p> <p>Insgesamt kann weder die Studie ALTERNATIVE noch die Studie CHOICE II für die Nutzenbewertung von Alirocumab bei Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der <u>Patientenpopulation c)</u> „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie ESCAPE als relevant. Die Studie wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt und es wurden insgesamt 62 Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie eingeschlossen, die sich regelmäßig alle ein oder zwei Wochen einer LDL-Apherese unterzogen und ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Zusätzlich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie wurden 41 Patienten mit 150 mg Alirocumab und LDL-Apherese und 21 Patienten mit Placebo und LDL-Apherese behandelt. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 18 Wochen (gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungs-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>phase oder einer offenen Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren). Die Apherese-Frequenz konnte dabei in beiden Therapiearmen ab Woche 7 in Abhängigkeit vom aktuellen LDL-C Wert reduziert werden.</p> <p>Da die Studie erst nach Dossiereinreichung abgeschlossen war, stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 18-wöchigen Behandlungsphase für die a priori definierten Endpunkte „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“, „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (W-BQ22)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ im Stellungnahmeverfahren vor<sup>37</sup>.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6 verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.</p> <p>Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl<sup>38</sup>. Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1 einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relati-</p>

<sup>37</sup> In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der ESCAPE-Studie in Form eines „Key Note Reports“ vor.

<sup>38</sup> Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ven Senkung des LDL-C-Wertes <i>allein</i> keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (&lt; 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.</p> <p>Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p>Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p>Für keine der vorgelegten Studien war eine zu kurze Studiendauer ein <i>alleiniger</i> Ausschlussgrund; jedoch wurde in den Tragenden Gründen darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen wird, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alirocumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 11.02.2016 [updated 17.02.2016]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alirocumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1218/2016-02-11_Nutzenbewertung-IQWiG_Alirocumab.pdf).
2. European Medicines Agency. Praluent: Summary of opinion; EMA/CHMP/392428/2015 23.07.2015 [updated 17.02.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003882/WC500190416.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003882/WC500190416.pdf).
3. European Medicines Agency. Praluent: EPAR - Summary for the public; EMEA/H/C/003882 1.10.2015 [updated 17.02.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003882/WC500194523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003882/WC500194523.pdf).
4. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders 19.12.2013 [updated 17.02.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).
5. European Medicines Agency. Guideline on Lipid Lowering agents 18.11.2010 [updated 17.02.2016]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf).



### 7.3 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	07.03.2016
Stellungnahme zu	Alirocumab/Praluent®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) <u>Die Aussagen des IQWiG bezüglich der für eine Apheresebehandlung in Frage kommende Zielpopulation sind nicht nachvollziehbar.</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG:</b></p> <p><i>„Es ist nachvollziehbar, dass der pU sich auf die Anzahl der durchgeführten LDL-Apheresen aus dem KBV-Qualitätsbericht stützt.</i></p> <p><i>Die vom pU angegebene Untergrenze ist in der Größenordnung plausibel. [...] Die vom pU angenommene Unsicherheit von 10 % lässt sich aufgrund mangelnder Quellenangaben nicht nachvollziehen. Die vom pU angegebene Obergrenze ist daher mit Unsicherheit versehen.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Dieser Feststellung des IQWiG können wir nicht folgen. Patienten mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie und einen LDL-C-Wert <math>\geq 100</math> mg/dl sind anhand der aktuell gültigen Apherese-Richtlinie für eine LDL-C-Apherese geeignet (G-BA, 2015). Die vom Hersteller und seitens IQWiG zitierten KBV-Qualitätsberichte stellen eine massive Unterschätzung der genannten Zielpopulation dar und entsprechen lediglich einer gegenwärtigen „Ist“-Situation, wobei selbst diese „Ist“-Situation stark unterschätzt sein dürfte. Bei dieser Betrachtungsweise werden sehr viele relevante Aspekte wie z.B. komplexes Antragsverfah-</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren, kleiner Kreis zugelassener „Antrags“-Ärzte, restriktive LDL-C-Kommissionen, limitierter Kenntnisstand bezüglich LDL-Apherese, fehlende Akzeptanz der invasiven Therapie, regionale Verfügbarkeit etc. außer Acht gelassen.</p> <p>Bei der Ermittlung der Zielpopulationsgröße geht es allerdings nicht um Patienten, die bereits aktiv mit LDL-C-Apherese behandelt werden, sondern um Patienten, die den festgelegten Kriterien für diese Therapieoption entsprechen. Wenn die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung ausgeschöpft ist und dennoch die LDL-C-Werte nicht ausreichend gesenkt werden können, stellt die LDL-C-Apherese die einzig mögliche Therapieeskalationsstufe („ultima ratio“) dar.</p> <p>⇒ <b>Eine valide Quantifizierung dieser Zielpopulation wurde bereits in AMNOG-Nutzendossier zur Substanz Evolocumab vorgenommen und sollte in den Beschlüssen des G-BAs Eingang finden.</b></p>	<p>Die im Beschluss zur Nutzenbewertung von Alirocumab angegebene Anzahl der Patienten von ca. 1.500 Patienten beruht auf den Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, für die im Jahr 2014 im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ein Antrag für eine LDL-Apherese genehmigt wurde<sup>39</sup> und stimmt mit der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Untergrenze überein. Die Zahl der Patienten, für die die Indikation einer LDL-Apherese besteht – diese aber nicht erhalten bzw. keinen Antrag stellen – lässt sich nicht genau beziffern. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Angabe im Beschluss um eine Unterschätzung der Patientenzahl handelt.</p> <p>Weitere Ausführungen zu den Patientenzahlen der Population c) siehe Antwort zum Punkt „10 % Grenze und Anpassung der Zielpopulation (Teilanwendungsgebiet C)“ bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Seite 106 ff).</p>
<p><b>2) <u>Die Annahme einer 2-wöchentlichen Apheresefrequenz entspricht nicht der Versorgungsrealität</u></b></p> <p><b>Argumentation des IQWiG</b></p> <p>„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</p>	

<sup>39</sup> Laut KBV Qualitätsbericht 2015: 1.472 angenommene Neu- und Folgeaufträge im Jahr 2014.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>(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]. <b>Daher ist eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr anzunehmen.</b></i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung von Amgen:</b></p> <p>Eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungen pro Jahr ist irreführend und gibt nicht die aktuelle deutsche Versorgungsrealität wider. Der Großteil der Patienten in Deutschland erhält eine wöchentliche Apherese-Behandlung. Dies hängt zum einen mit dem sehr hohen kardiovaskulären Risiko dieser Patienten (Apherese als „ultima ratio“) und zum anderen mit dem sehr stark ausgeprägten Reboundeffekt der Apherese zusammen (Schuff-Werner, P. et al., 2012). Nach einer initial starken Akutreduktion der LDL-C-Werte erfolgt bereits kurz nach der Apherese-sitzung ein erneuter und stetiger Anstieg der LDL-C-Spiegel, wobei nach ca. 7 Tagen in vielen Fällen - je nach Ausgangsniveau - der ursprüngliche LDL-C-Wert vor Behandlung wieder vorliegt. Damit würde eine 2-wöchentliche Apheresefrequenz den positiven Effekt dieser Therapieoption schmälern und die Patienten einem unnötigen kardiovaskulären Risiko aussetzen.</p> <p>Laut einer aktuellen Erhebung an fünf großen deutschen Apherese-Zentren mit insgesamt 202 erfassten Patienten aus dem Jahr 2015, konnte eine durchschnittliche Apherese-Frequenz von 3,7 Behandlungen pro Monat (Amgen GmbH, 2015) ermittelt werden.</p> <p>⇒ <b>Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der Apherese</b></p>	<p>Das Anwendungsgebiet von Alirocumab umfasst Patienten der primären Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischten Dyslipidämie. Der G-BA geht davon aus, dass bei Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und deren LDL-Zielwerte nicht erreicht werden, eine Therapie mit der LDL-C-Apherese patientenindividuell angepasst wird. Aus diesem Grund wird eine Spanne von 26 bis 52 Apherese-Behandlungen pro Jahr in Kombination mit dem zu bewer-</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>sollte daher von einem wöchentlichen Behandlungsrhythmus (52 Behandlungen pro Jahr) ausgegangen werden.</b>	tenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als angemessen erachtet.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

G-BA 2015: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MV-RL\\_2015-02-19\\_iK-2016-05-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1022/MV-RL_2015-02-19_iK-2016-05-16.pdf) [Zugriff am 04.01.2016].

Schuff-Werner P. et al.: Role of lipid apheresis in changing times; Clin Res Cardiol Suppl (2012) 7:7–14

Amgen 2015: Ergebnisse der Aphda-Studie [Amgen data on file].

#### 7.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	7. März 2016
Stellungnahme zu	Alirocumab, Nr. 362, A15-47, Version 1.0, Stand: 11. Februar 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachaus- schuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de/">http://www.akdae.de/</a>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für alle Patienten mit Diabetes mellitus besteht die Indikation zur Behandlung mit einem Statin, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt (<math>\geq 20\%</math> in 10 Jahren).</p> <p>Für die Kombination von Statinen mit anderen Lipidsenkern (Colestyramin, Colestipol, Colesevelam, Ezetimib, Fibrate, Nikotinsäure) finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen. Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung auf die Lipidwerte zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert oder ein stärker wirksames Statin gewählt werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht.</p> <p>Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, z. B. familiären Hypercholesterinämien mit hohem kardiovaskulärem Risiko, können für ausgewählte Patienten gegebenenfalls auch Dreifachkombinationen, z. B. zur Vermeidung einer Lipidapherese, eingesetzt werden, obwohl auch hierzu sichere Belege zum Nutzen fehlen (1–3).</p> <p>Für Verordnungen im Rahmen der GKV ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) (4).</li></ul> <p><b>Alirocumab</b></p> <p>Alirocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genetische Studien haben gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im PCSK9-Gen mit niedrigem LDL-C und einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit assoziiert sind (5). PCSK9-Hemmer haben in Studienprogrammen für die Zulassung gezeigt, dass sie in der Monotherapie oder zusätzlich zu Statinen das LDL-C um gut 50 % senken können. Es wird erhofft, dass PCSK9-Hemmer in der Dauertherapie auch zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führen. Hierfür fehlen jedoch bisher Belege aus klinischen Studien.</p> <p>Alirocumab ist zugelassen begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li><li>• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 3, Tab. 2	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat drei Patientengruppen definiert, für die eine Verordnung von Alirocumab in Frage kommen kann und für diese die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt. Daraus ergeben sich drei Fragestellungen, wie in Tab. 2 der IQWiG-Dossierbewertung formuliert.</p> <table border="1" data-bbox="315 874 1151 1203"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 874 421 927">Frage- stellung</th> <th data-bbox="421 874 779 927">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="779 874 1151 927">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 927 421 1002"><b>A</b></td> <td data-bbox="421 927 779 1002">Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen<sup>b,c</sup></td> <td data-bbox="779 927 1151 1002">Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1002 421 1102"><b>B</b></td> <td data-bbox="421 1002 779 1102">Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt<sup>c</sup></td> <td data-bbox="779 1002 1151 1102">anderer Lipidsenker (<b>Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer</b>) als Monotherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1102 421 1203"><b>C</b></td> <td data-bbox="421 1102 779 1203">Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</td> <td data-bbox="779 1102 1151 1203">LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapieresistenten Verläufen)<sup>d</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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.</p>	Frage- stellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	<b>A</b>	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen <sup>b,c</sup>	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	<b>B</b>	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt <sup>c</sup>	anderer Lipidsenker ( <b>Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer</b> ) als Monotherapie	<b>C</b>	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) <sup>d</sup>	
Frage- stellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>												
<b>A</b>	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen <sup>b,c</sup>	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung												
<b>B</b>	Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt <sup>c</sup>	anderer Lipidsenker ( <b>Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer</b> ) als Monotherapie												
<b>C</b>	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) <sup>d</sup>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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</p> <p>Bei Fragestellung A und indirekt auch bei Fragestellung C spricht der G-BA von nicht erreichten LDL-C-Zielwerten. Diese Zielwerte sind vom G-BA nicht weiter konkretisiert.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass als Therapieprinzip eine Titrationsstrategie (treat to target) zugrunde gelegt wird. Diese geht davon aus, dass für jeden Patienten ein individueller LDL-C-Wert als Schwelle für einen Behandlungsbeginn und auch ein Zielwert für das LDL-C festgelegt werden kann, den es durch die Therapie zu erreichen gilt. Es gilt bislang allerdings nicht als nachgewiesen, dass eine solche Strategie einer Therapiestrategie mit einer fixen Dosierung der Lipidsenker (fire and forget) – nämlich Dosierungen, für die in klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ein für Patienten relevanter Nutzen belegt ist – überlegen ist (1). Beispielsweise empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ACC/AHA eine Strategie, die sich an dem individuellen Risiko der Patienten und nicht an fixen LDL-C-Werten orientiert (wengleich die Leitlinie die Interventionsschwellen äußerst niedrig setzt) (3). Dass LDL-C-Werte nicht über alle Wirkstoffklassen von Lipidsenkern ohne Beleg als valider Surrogatpara-</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt „<u>Änderung des LDL-C-Werts</u>“ bei der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 68ff.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>meter für patientenrelevante Endpunkte gelten können, beweisen die Erfahrungen v. a. mit Fibraten und den CETP-Hemmern (Torcetrapib, Dalcetrapib u. a.).</p> <p>Die Definition der Patientengruppen durch den G-BA anhand erreichter oder zu erreichender LDL-C-Werte, bei denen Alirocumab zum Einsatz kommen soll, muss vor diesem Hintergrund zumindest infrage gestellt werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) greift diese Titrationsstrategie als leitend bei der Erstellung des Dossiers auf und legt unter Bezug auf die ESC/EAS-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien aus dem Jahr 2011 als LDL-C-Zielwert für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko Werte &lt; 70 mg/dl und für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko Werte &lt; 100 mg/dl fest (6). Selbst bei Akzeptanz der Titrationsstrategie und dieser Zielwerte bleiben Fragen zur Definition der Patientengruppen und ZVT offen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es entspricht nicht den Erfahrungen, dass sich die Population A eindeutig von der Population B trennen lässt. Es ist möglich und in der Praxis nicht selten, dass Patienten in geringen/geringeren als den maximal zugelassenen Dosierungen Statine vertragen. Von dieser Gruppe die Patienten abzugrenzen, die Statine gar nicht einnehmen können (Population B), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll.</li> </ol>	<p>Die Patientenpopulationen sind wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>d) <u>Für Patienten, für die Statine infrage kommen:</u></li> <li>e) <u>Für Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt:</u></li> <li>f) <u>Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:</u></li> </ol>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Auch die Patientenpopulation A/B scheint von C nicht klar abgrenzbar. Zumindest müsste für Population C ein LDL-C-Wert definiert werden, ab dem bei den Patienten (mit primärer Hypercholesterinämie – heterozygote familiäre und nicht familiäre – oder gemischter Dyslipidämie) eine so intensive Therapie wie die LDL-Apherese indiziert ist. Nach jetziger Definition könnten zu Population C zudem auch Patienten gehören, die Statine gar nicht vertragen und so auch unter B zugeordnet werden könnten.</p> <p>3. Wenn die Titrationsstrategie verfolgt wird und als Ziel das Erreichen bestimmter LDL-C-Werte definiert wird, ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Population B andere Lipidsenker nur als Monotherapie die ZVT darstellen sollen. Zudem ist es nicht verständlich, warum die ZVT für die Population B sich von der für Population A unterscheiden soll (mit der Ausnahme, dass bei A Statine mit maximal tolerierter Dosis zusätzlich möglich sind).</p> <p>Wenn die Bewertung nach dem Konzept der Titrationsstrategie erfolgen soll, erscheint es logischer, die Aufteilung der Populationen in A bis C aufzugeben und den Zusatznutzen von Alirocumab zusätzlich zur individuell maximal tolerierten medikamentösen (egal ob mit oder ohne Statine, aber unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten, Interaktionsgefahren etc. für alle Mittel) und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung in Ab-</p>	<p>Bzgl. des Themas Stainintoleranz siehe Antwort zum Punkt <u>„ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statinintoleranz“</u> der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 59ff.</p> <p>Es ist anzumerken, dass die Patientenpopulation c) diejenigen Patienten enthält, bei denen bereits alle möglichen medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, und trotzdem ihre LDL-Zielwerte nicht erreichen. Aus diesem Grund grenzen Sie sich insofern von den Patientenpopulationen a) und b) ab, da diese beiden Patientengruppen Patienten enthalten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung <i>noch nicht</i> ausgeschöpft worden sind.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hängigkeit davon zu bestimmen, welche LDL-C-Werte die Patienten erreichen sollen – also beispielsweise bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko Werte &lt; 70 mg/dl und bei hohem Risiko Werte &lt; 100 mg/dl. ZVT wäre dann in jedem Fall die „individuell maximal tolerierte medikamentöse und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung“.</p> <p>Eine LDL-Apherese darf gemäß Richtlinie des G-BA (in der letzten Fassung 2015) (7) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bei nicht-homozygoten, familiären Hypercholesterinämien zur LDL-Senkung angewandt werden bei Patienten „mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann“. In der Richtlinie wird „nicht ausreichend“ nicht weiter konkretisiert. Dies ist bisher auch in Leitlinien nicht geschehen (3;6;8), sodass in diesem Punkt derzeit offenbar kein allgemein akzeptierter Standard existiert. (Laut ASFA-Leitlinie liegt der Schwellenwert für eine LDL-Apherese bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung in verschiedenen Ländern zwischen 160 und 200 mg/dl, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung um 300 mg/dl. Ziel ist es, die LDL-C-Werte im zeitlichen Mittel um 60 % zu senken). Es erscheint jedoch notwendig, je nach individuellem Risiko der Patienten Indikationsschwellen und Zielwerte für das LDL-C im Rahmen von LDL-Apheresen zu formulieren. Erst</p>	<p>Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist wöchentlich. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>durch eine solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Alirocumab darstellen würde.</p>	
<p>IQWiG Dosierbewertung, S. 9</p> <p>IQWiG Dosierbewertung, S. 15</p> <p>IQWiG Dosierbewertung, S. 17</p> <p>Dossier pU, Modul 4A,</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Den weiteren Anmerkungen und Kommentaren liegen (trotz obiger Anmerkungen und grundsätzlicher Bedenken, für die Bewertung die Titrationsstrategie zugrunde zu legen) die Vorgaben des G-BA zugrunde, d. h. sie erfolgen getrennt für die Fragestellungen A, B und C.</p> <p><u>Fragestellung A:</u> Der pU zieht acht Studien mit den Akronymen ODYSSEY FH I und FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO I und COMBO II, ODYSSEY OPTIONS I und OPTIONS II heran.</p> <p><u>Fragestellung B:</u> Der pU legt hierfür die Studie ALTERNATIVE zugrunde.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Vom pU wurden keine Studien vorgelegt, auch keine Zwischenanalysen der laufenden ESCAPE-Studie, die Alirocumab gegen eine LDL-Apharese bei Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleicht, die stabil mit einer LDL-Apherese behandelt werden.</p> <p><b><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Auf S. 29 im Modul 4A beschrieben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 29</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 21</p>	<p><u>Fragestellung B:</u> Auf S. 21 im Modul 4B beschrieben.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b>Design</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Bei allen acht herangezogenen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien im Parallelgruppendesign.</p> <p><u>Fragestellung B:</u> Bei der Studie ALTERNATIVE handelt es sich um eine dreiarmige randomisierte, verum- und placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppen- und Double-Dummy-Design.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Mindestens 6 Monate.</p> <p><u>Fragestellung B:</u> 6 Monate.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p>Um kardiovaskuläre Endpunkte zu beurteilen, ist eine Studiendauer von 12 Monaten das absolute Minimum, eher aber noch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 28	<p>zu kurz. Begründung: Durch die Fortschritte in der Kardiologie haben sich die Mortalität und die Reinfarktraten erheblich reduziert.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>Intervention: Alirocumab (75 mg oder/und 150 mg 1 x alle 2 Wochen, s. c.) begleitend zu Diät in Kombination mit Statin mit/ohne andere lipidsenkende Therapien.</p> <p>Kontrolle: Fünf der acht Studien waren placebokontrolliert, die übrigen drei verumkontrolliert (OPTION I und II vs. Ezetimib und Atorvastatin oder Rosuvastatin und COMBO II vs. Ezetimib).</p> <p>Eine „maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung“ soll laut pU begleitend gegeben worden sein. Letztere soll gemeinsam mit G-BA und PEI in einem Beratungsgespräch vom 15.04.2015 (2015-B-017) besprochen worden sein – Inhalte sind nicht verfügbar.</p> <p>Eine „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung“ war in den Kontrollgruppen aller acht Studien nicht gegeben. Die Patienten erhielten entweder</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zusätzlich zu ihrer „maximal verträglichen Statintherapie“ Placebo, ohne dass die weitere lipidsenkende Therapie intensiviert wurde und ohne dass sie schon vorher optimiert</li> </ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 72</p> <p>Dossier pU, Modul 4B</p>	<p>war (beispielsweise erhielten nur 10–65 % der Patienten in den Studien Ezetimib) oder</p> <p>2. (in OPTION I und II und COMBO II) Ezetimib oder in höherer Dosis als zuvor Atorvastatin oder Rosuvastatin, ohne dass die übrige lipidsenkende Therapie intensiviert wurde und z. B. zusätzlich zu Atorvastatin oder Rosuvastatin die Gabe von Ezetimib möglich war bzw. zusätzlich zu Ezetimib die Gabe von Atorvastatin oder Rosuvastatin.</p> <p><u>Fragestellung B:</u></p> <p>Intervention: Alirocumab (75 mg oder/und 150 mg 1 x alle 2 Wochen, s. c.) begleitend zu Diät und lipidsenkenden Basistherapien ohne Ezetimib oder Statin.</p> <p>Kontrolle: Placebo oder Ezetimib oder 20 mg Atorvastatin begleitend zu Diät und lipidsenkenden Basistherapien (ohne Ezetimib oder Statin). Ausgewertet wurde im Modul 4B nur der Vergleich gegenüber Ezetimib.</p> <p>Da die Patienten randomisiert 20 mg Atorvastatin zugeteilt werden konnten, handelte es sich offenbar nicht um ein Patientenkollektiv, für das Statine nicht infrage kamen.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b>Weitere Aspekte</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>Weder wurde in den herangezogenen Studien eine für die Fragestellung adäquate Patientenpopulation untersucht, noch wurde in der Kontrollgruppe eine Behandlung durchgeführt, die als adäquate ZVT gelten kann.</p> <p>Damit liegen für Fragestellung A keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab vor. In der Schlussfolgerung ist somit der Dossierbewertung des IQWiG zuzustimmen.</p> <p>In den Studien ODYSSEY FH I und FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OPTIONS I und OPTIONS II betrug der Anteil an Patienten mit sogenanntem „hohem“ kardiovaskulären Risiko zwischen 9 und 61 %. Hohes Risiko war definiert als „alle anderen eingeschlossenen Patienten mit LDL-C-Wert <math>\geq 100</math> mg/dl (2,59 mmol/l)“ – wobei mit „alle anderen“ die gemeint sind, die kein „sehr hohes Risiko“ hatten, letzteres definiert als Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (akuter/stummer Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, anders diagnostizierte, klinisch relevante koronare Herzkrankheit) oder eines Risikoäquivalents (periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und mindestens zwei weitere Risikofaktoren). Da das 10-Jahres-Risiko</p>	<p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für die Patientenpopulation a) nur eine Teilpopulation der Studie COMBO II herangezogen werden. Weitere Ausführungen zu dem Heranziehen dieser Daten können Sie der Antwort zum Punkt <u>„ODYSSEY COMBO II: Studienpopulation + zVT“</u> der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 63ff entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten mit „hohem“ Risiko nicht weiter mit Hilfe etablierter Scores bestimmt wurde und somit nicht bekannt ist, steht in Zweifel, ob diese Patienten überhaupt die Kriterien für die Verordnung eines Lipidsenkers gemäß AM-RL (10-Jahres-Risiko mindestens 20 %) erfüllen.</p> <p><u>Fragestellung B:</u></p> <p>Da die Patienten in der Studie ALTERNATIVE offenbar für Statine infrage kamen, liegt zur Bewertung von Alirocumab bei Patienten mit Kontraindikationen/Unverträglichkeiten von Statinen keine Studie gemäß Vorgaben des G-BA vor.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für die Patientenpopulation b) und c) keine Studie herangezogen werden. Weitere Ausführungen siehe <u>„ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statintoleranz“</u> bzw. <u>„Studiendauer (ESCAPE)“</u> der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf den Seiten 59ff bzw. 55ff entnehmen.</p>
Dossier pU, Modul 4A, S. 71	<p><b><u>Studienpopulation</u></b></p> <p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen.</p> <p>Die Definition des pU der maximal tolerierten Statindosis lautet wie folgt: Rosuvastatin 20 mg oder 40 mg täglich oder Atorvastatin 40 mg oder 80 mg täglich oder Simvastatin 80 mg täglich (seit mindestens einem Jahr). Patienten, die mit keiner der oben genannten Statindosen behandelt werden können, sollten mit</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt <u>„ODYSSEY COMBO II: Studienpopulation + zVT“</u> der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 63ff.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Statindosis behandelt werden, die vom Arzt für den Patienten als geeignet erachtet wird. Akzeptierte Gründe für geringere Statindosen: Nebenwirkungen, fortgeschrittenes Alter, niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung, Begleitmedikation, Komorbiditäten u. a. Die Gründe müssen in der Patientenakte dokumentiert werden.</p> <p>Diese Definition des pU ist aus mehreren Gründen kaum nachzuvollziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mit der „maximal verträglichen Statintherapie“ kann nur die individuell maximal verträgliche gemeint sein. Diese kann sowohl unter 80 mg Simvastatin liegen, als auch unter 20 mg Rosuvastatin oder 40 mg Atorvastatin. Sie kann aber auch darüber liegen, bis zu den zugelassenen Höchstdosen (40 mg Rosuvastatin bzw. 80 mg Atorvastatin).</li> <li>2. Nicht alle „Gründe für geringere Statindosen“ sind pauschal zu akzeptieren, v. a. niedriger BMI, regionale Praxis und Zulassung. Nicht weiter differenzierte Komorbiditäten und die offene Formulierung „u. a.“ sind ebenfalls abzulehnen.</li> <li>3. Die Option eines anderen Statins – v. a. Pravastatin und Fluvastatin – war nicht gegeben. Gelegentlich werden diese noch vertragen, wenn Simvastatin, Rosuvastatin oder Atorvastatin nicht oder nicht in ausreichender Dosis gegeben werden können.</li> </ol>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 10–12	<p>In den Studien OPTIONS I und OPTIONS II waren die Patienten nur mit 20 mg oder 40 mg Atorvastatin bzw. 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin vorbehandelt, erhielten dann in der Studie aber die Höchstdosis 80 mg Atorvastatin bzw. 40 mg Rosuvastatin.</p> <p><u>Fragestellung B:</u></p> <p>Laut pU sind dies erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und moderatem, hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko und bekannter Statinintoleranz. Letztere lag gemäß pU vor, wenn „wenigstens zwei Statine (ein Statin in der niedrigsten täglichen Startdosierung <u>und</u> ein anderes Statin in jeglicher Dosierung) nicht vertragen wurden aufgrund von skelettmuskelassoziierten Symptomen (die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen sind) wie z. B. Schmerz, Schlaflosigkeit, Krämpfe, die mit der Statintherapie neu auftraten oder sich verschlimmert und bei Abbruch der Statintherapie abklagen“.</p> <p>Nach dieser Definition der Statinintoleranz ist nicht plausibel, warum alle Patienten nach Randomisierung Kandidaten für 20 mg Atorvastatin sein konnten. Zudem ist unklar, was bei dem zweiten Statin mit dem Ausdruck „in jeglicher Dosierung“ gemeint ist.</p> <p>Fragestellung C: Entfällt.</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt „<u>ODYSSEY ALTERNATIVE: Definition der Statinintoleranz</u>“ der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 59ff.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bzgl. des <b>Zusatznutzens:</b></li> </ul> <p>Grundsätzlich ist die Senkung des LDL-C nur ein Surrogatparameter und allein für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusätzlich müssen zwingend Studien mit klinischen Endpunkten vorgelegt werden. Hierbei ist ein „follow-up“ von mindestens 12 Monaten, besser jedoch 24 Monaten erforderlich. Kombinierte Endpunkte sind dabei nur dann aussagekräftig, wenn deren Anwendung biometrischen Standards genügt.</p> <p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>Primärer Endpunkt aller acht Studien war die Änderung der LDL-C-Werte; er ist speziell für die neue Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer als <u>nicht validierter</u> Surrogatparameter anzusehen.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien laut Aussagen in Modul 4A nicht einheitlich und nicht durchgehend systematisch erhoben.</p> <p><u>Fragestellung B:</u></p> <p>Primärer Endpunkt von ALTERNATIVE war die Änderung der LDL-C-Werte; er ist speziell für die neue Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer als nicht validierter Surrogatparameter anzusehen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V konnte für die <u>Patientenpopulation a)</u> nur die Studie COMBO II herangezogen werden. Die bewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet.</p> <p>Zusammengenommen zeigten sich bei der Studie COMBO II für die beschriebene Teilpopulation keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.</p> <p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der COMBO II Studie, Patientenpopulation a) spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p> <p>Detaillierte Ausführungen zu den Gründen des Ausschlusses der weiteren vorgelegten Studien in der Patientenpopulation a) können</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B</p> <p>Dossier pU, Modul 4A</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie laut Modul 4B nur im Rahmen der unerwünschten Ereignisse dokumentiert. <u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie wurde kein Unterschied in folgenden Mortalitätsparametern festgestellt: "Adverse event leading to death" und "death from coronary heart disease, including death from unknown cause" ((9), Tab. 3) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Placebo-Gruppen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>Laut Modul 4A wurden Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen nur in ODYSSEY LONG TERM erhoben. Für diese Studie wird dann der Endpunkt MACE (Tod infolge KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt infolge einer instabilen Angina pectoris) berichtet, der unter Alirocumab signifikant niedriger liegt als unter Placebo (maximale Lipidtherapie laut pU) mit 1,7 % vs. 3,3 %, Odds-Ratio 0,52; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,301-0,897; p = 0,019.</p>	<p>Sie der Antwort der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH auf Seite 132ff. entnehmen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnten für die <u>Patientenpopulationen b) und c)</u> keine Studien herangezogen werden. Detaillierte Ausführungen zu den Gründen des Ausschlusses der Studien in diesen Patientenpopulationen können Sie der Antwort der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH auf Seite 132ff. entnehmen.</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A</p> <p>Dossier pU, Modul 4A</p> <p>Dossier pU, Modul 4B</p>	<p>Kardiovaskuläre Ereignisse – als unerwünschte Ereignisse – waren unter Alirocumab numerisch häufiger als unter Ezetimib (2,4 % vs. 0,8 %; n. s.). <u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)</u></b></p> <p>a) bzgl. des <b>Zusatznutzens</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Laut Modul 4A hat Alirocumab gegenüber den Therapien in den Kontrollgruppen keinen Einfluss auf die LQ. <u>Fragestellung B:</u> Keine Daten. <u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p>b) bzgl. des <b>Schadens</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Laut Modul 4A kein signifikanter Unterschied vs. Kontrollgruppen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. <u>Fragestellung B:</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut Modul 4B kein signifikanter Unterschied vs. Ezetimib für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Ebenso für spezielle unerwünschte Ereignisse wie neurologische oder skelettbezogene.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p> <p><b><u>Serious Adverse Events (sAE)</u></b></p> <p><u>Fragestellungen A–C:</u></p> <p>Speziell im Fokus müssen hier neurokognitive Störungen stehen. Bisher gibt es – unter Einschränkung der begrenzten Beobachtungszeiten – keinen Nachweis einer signifikanten Steigerung. Allerdings war unter dem PCSK9-Hemmer Evolocumab in einer Studie eine numerische Zunahme neurokognitiver Störungen wie Delir, Gedächtnis- oder Denkstörungen oder Demenz (0,9 % vs. 0,3 %) auffällig (12). Auch in der Studie ODYSSEY LONG TERM wurde eine numerische Zunahme von „neurocognitive events“ (1,2 % vs. 0,5 %) unter Alirocumab berichtet (9).</p> <p>Deshalb müssen bei der Verträglichkeitsbewertung neurokognitive Störungen mit im Fokus stehen, auch wenn unter pathophysiologischen Gesichtspunkten Zweifel an einem Zusammenhang geäußert werden. Letztlich wird diese Thematik erst durch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Langzeitstudien ausreichend beurteilt werden können.	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><u>Fragestellungen A, B und C:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Alirocumab bezüglich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT kann mangels verwertbarer Ergebnisse aus adäquat durchgeführten Vergleichsstudien nicht bewertet werden. Ein Zusatznutzen ist derzeit somit nicht belegt. Die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entfällt.</p>	
	<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Bei der Arzneimittelklasse der PCSK9-Hemmer – und damit auch bei Alirocumab – handelt es sich um ein neues pharmakologisches Wirkprinzip mit einem therapeutischen Potenzial, auch in Hinblick auf einen patientenrelevanten Nutzen. Dies könnte z. B. Patienten betreffen, die wegen hoher LDL-C-Werte ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko haben und mit den derzeit verfügbaren Wirkstoffen und therapeutischen Verfahren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht ausreichend oder nicht behandelbar sind. Dazu könnten Patienten gehören, bei denen beispielweise wegen familiärer homozygoter Hypercholesterinämie LDL-Apheresen notwendig sind. Auch Untergruppen von Patienten mit familiärer heterozygoter oder anderen primären Hypercholesterinämien oder gemischten Dyslipidämien könnten profitieren (Zulassung für Alirocumab) – z. B. wenn sie wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine oder unzureichender Wirkung von Statinen mit bisherigen Mitteln nicht ausreichend behandelbar sind. Für den Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens reichen die derzeitigen Studienergebnisse für Alirocumab auch bezüglich der vom G-BA vorgegebenen und definierten Fragestellungen aus mehreren Gründen nicht aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die vorgelegten Studien bilden nicht ausreichend die Patientenkollektive ab, auf die sich die Fragestellungen beziehen.</li> <li>2. Die vorgelegten Studien haben Alirocumab in den einzelnen Fragestellungen nicht adäquat mit der jeweiligen, vom G-BA vorgegebenen ZVT verglichen.</li> <li>3. Verwertbare patientenrelevante Endpunkte wurden in den Studien nicht erhoben und/oder systematisch ausgewertet.</li> <li>4. Alle bisherigen Studien verwendeten zum Wirksamkeits-</li> </ol>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweis den LDL-C-Wert, der – zumindest über alle Indikationen hinweg und für alle Wirkstoffklassen gleichermaßen – keinen ausreichend validierten Surrogatparameter darstellt. Dies gilt für Alirocumab insbesondere, da es sich um den Vertreter eines neuen pharmakologischen Wirkprinzips handelt, für das ein Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auch durch andere Mittel der Wirkstoffklasse noch nicht belegt ist.</p> <p>5. Selbst wenn die LDL-C-Werte als ausreichender Surrogatparameter für Aspekte zur Wirksamkeit akzeptiert werden, fehlen ausreichende Erkenntnisse zur Sicherheit des Mittels, insbesondere in der Langzeitbehandlung.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Ein Zusatznutzen von Alirocumab ist derzeit nicht belegt. Die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entfällt somit.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Neubewertung der Datenlage frühestens nach Ablauf eines Jahres, wenn klinische Studien vorliegen (ODYSSEY OUTCOMES), die verwertbare Ergebnisse für Alirocumab in einzelnen Anwendungsgebieten liefern könnten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. [guidance.nice.org.uk/cg181](http://guidance.nice.org.uk/cg181). Published date: July 2014. Stand: Januar 2015.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-2934.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen 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, Nr. 35: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2015-09-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2015-09-02.pdf). Berlin, 2. September 2015. Zuletzt geprüft: 19. Februar 2016.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-1272.
6. Reiner Z, Catapano AL, De BG et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Berlin, 16. Mai 2015.
8. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284.
9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-1499.
10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
11. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al.: Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3140-3148.
12. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al.: Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870-1882.

## 7.5 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.03.2016
Stellungnahme zu	Alirocumab (Praluent®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Alirocumab (Praluent®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Alirocumab ist der zweite Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse von lipidsenkenden Arzneimitteln (PCSK9-Hemmer). Der Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung Erwachsener mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie.</p> <p>Innerhalb des Anwendungsgebietes unterteilt das IQWiG seine Bewertung in drei Fragestellungen. Dazu gehören: (1) Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen mit der Vergleichstherapie "maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung", (2) Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt mit der Vergleichstherapie "anderer Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie" sowie (3) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind im Vergleich zur "LDL-Apherese".</p> <p>Für alle drei Teilpopulationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Nach Auffassung des IQWiG habe der Hersteller für keine der drei Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt. Alle insgesamt 12 verfügbaren Studien wurden seitens des Instituts aus verschiedenen Gründen (z.B. Patientenpopulation, andere Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder Studiendauer) als nicht verwertbar eingestuft.	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent</b></p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier insb. hinsichtlich der Aufteilung des Anwendungsgebietes und der jeweils aufgeführten/intendierten therapeutischen Optionen) nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ausführlich hergeleitet.</p>
<p><b>Maßloser Studienausschluss nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Das IQWiG schließt 7 randomisierte, kontrollierte Studien mit der Begründung aus, dass die jeweils eingeschlossene Patientenpopulation nicht der Fragestellung entsprechen würde.</p> <p>Darunter befindet sich u. a. die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie COMBO II gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Studiendauer von 104 Wochen, die Patienten mit sehr hohem</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kardiovaskulären Risiko einschloss, deren LDL-C-Werte mit einer maximal verträglichen Tagesdosis von Statinen nicht adäquat kontrolliert werden konnte.</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass diese Studie nicht geeignet wäre, da Patienten keine Vortherapie mit einer maximal verträglichen Statindosis erhalten hätten. Das IQWiG gibt an, dass „für mindestens 40% der Patienten in der Studie COMBO II nicht nachgewiesen“ wäre, „dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren“. D. h. für 40 % der Patienten ist nach Ansicht des IQWiG aus der Dokumentation <u>unklar</u>, ob die Vorbehandlung tatsächlich die maximal verträgliche Statindosis der Patienten war.</p> <p>Dabei konkretisiert das IQWiG beispielsweise: „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. [...]“</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der Ausschluss der Studie COMBO II aufgrund einer „Unklarheit“ der Dokumentation der maximal verträglichen Statindosis nicht gerechtfertigt. Zum einen betrifft der Sachverhalt nicht die Mehrheit der Patienten. Zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch diese Patienten die maximal verträgliche Dosis erhalten hatten.</p> <p>Ein Ausschluss dieser Studie stellt vor dem Hintergrund des resultierenden Ergebnisses der Nutzenbewertung einen unverhältnismäßigen Schritt dar, der vom G-BA korrigiert werden sollte. Selbst für den Fall, dass es weiterhin für 40 % der Patienten <u>unklar</u> bliebe, ob die Vorbe-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlung tatsächlich die maximal verträgliche Statindosis war, so liegt nach Auffassung des vfa in der vorliegenden Studie doch eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation der Patienten vor, deren LDL-C-Werte mit einer maximal verträglichen Tagesdosis von Statinen nicht adäquat kontrolliert werden konnte.</p> <p>Diese Einschätzung entspricht ebenfalls der Feststellung der Zulassungsbehörde. Diese bezeichnet die Zielpopulation in der Studie COMBO II als „Patienten mit einer maximal verträglichen Tagesdosis von Statinen“ und stellt die Relevanz der Studienpopulation nicht in Frage. Im Gegensatz dazu sieht die Zulassungsbehörde in der Studie OPTIONS I und OPTIONS II eine Patientenpopulation „mit einer weniger-als-maximal verträglichen Tagesdosis von Statinen“:</p> <p><i>„In most of phase 3 studies (incl. COMBO II), with the exception of OPTIONS I, OPTIONS II, [...], patients were required to be on maximally tolerated dose of the following statins: atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin. High doses were defined as follows:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Rosuvastatin 20 mg or 40 mg daily.</i></li><li>- <i>Atorvastatin 40 mg or 80 mg daily.</i></li><li>- <i>Simvastatin 80 mg daily only if patient was already on this dose for more than 1 year. For this statin, known not to be as potent as rosuvastatin or atorvastatin, the dose of 80 mg was not considered as high intensity dose for stratification and analysis purpose.</i></li></ul> <p><i>The efficacy of alirocumab in combination with less-than-maximal doses of atorvastatin and rosuvastatin was explored in the OPTIONS I and OPTIONS II studies. These studies provide supportive efficacy data for patients who are not able to tolerate a high dose of statin.“</i></p> <p>Der Ausschluss der Studie COMBO II seitens des IQWiG aufgrund ei-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ner nicht adäquaten Patientenpopulation widerspricht danach der Feststellung der Zulassungsbehörde, wonach die Patienten die maximal verträgliche Statindosis erhalten haben.</p>	<p>Ausführungen zum Einschluss der Studie COMBO II siehe Antwort zum Punkt „<u>ODYSSEY COMBO II: Studienpopulation + zVT</u>“ auf Seite 63ff bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>
<p><b>Festgelegte Mindeststudiendauer nicht sinnvoll</b></p> <p>Für alle Fragestellungen innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung definiert das IQWiG eine Mindeststudiendauer von 1 Jahr. Aus diesem Grund werden 2 zur Zusatznutzenbewertung eingereichten randomisierten, aktiv kontrollierten Studien (OPTIONS I, OPTIONS II) vom IQWiG ausgeschlossen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht angemessen, da dadurch Studien der höchsten Evidenzstufe nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Bei der Festlegung der Mindeststudiendauer verweist das Institut auf die aktuellen Vorgaben der EMA:</p> <p><i>„[...] 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 Mindeststudiendauer von 12 Monaten festgelegt.“</i></p> <p>Dieser Auslegung der EMA-Vorgaben kann nicht gefolgt werden. Gemäß der vom IQWiG zitierten Quelle ([22] S. 9) lautet die Empfehlung</p>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>korrekterweise:</p> <p><i>„Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), depending on dose titration and the time to achieve maximal response.“</i></p> <p>Die Auslegung des IQWiG erscheint daher selektiv und irreführend, denn hierbei ist nur von einer Mindeststudiendauer von 3 Monaten die Rede (für bekannte Wirkmechanismen). Für andere Wirkmechanismen wird <u>vorzugsweise</u> eine <u>bis zu</u> 12-monatige Dauer empfohlen, <u>in Abhängigkeit von Dosistitration und der Zeit bis zur Erreichung des maximalen Ansprechens</u>.</p> <p>Dies schließt nach Auffassung des vfa nicht aus, dass auch kürzere Studiendauern als 12 Monate bewertungsrelevant sein können. Auch Studiendauern unter 12 Monaten wären demnach unter bestimmten Bedingungen ausreichend, um aussagekräftige Ergebnisse zu zulassungstragenden Endpunkten zu liefern. Für das vorliegende Verfahren scheint es demnach dringend erforderlich, dass der G-BA eine weiterführende Bewertung der vom IQWiG ausgeschlossenen Studien vornimmt, insb. zu LDL-Senkung oder unerwünschten Ereignissen.</p>	<p>Ausführungen zur Studiendauer siehe Antwort zum Punkt „<u>Studiendauer</u>“ bei Pfizer Pharma GmbH (Seite 132ff).</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 7.6 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	07.03.2016
Stellungnahme zu	Alirocumab/Praluent®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nicht-Berücksichtigung der vorgelegten Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU)</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat die vom pU identifizierten und vorgelegten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht akzeptiert. Dies wurde u. a. formal mit einer aus Sicht des IQWiG falschen zweckmäßige Vergleichstherapie und einer für die Beurteilung angeblich zu kurzen Studiendauer begründet.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung dar, dass die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie „maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie“ zur Lipidsenkung in den vorgelegten Studien nicht adäquat umgesetzt worden sei, da im Placebo-Arm eine Optimierung der Therapie nach Studieneinschluss hätte stattfinden müssen.</p> <p>Zum einen ist eine solche Anforderung der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu entnehmen, zum anderen ist hervorzuheben, dass in den vorgelegten Studien die Patienten bereits mit einer maximal tolerierten Dosis von Statinen nach Ermessen des Prüfarztes bzw. mit einer Hochdosis-Statintherapie behandelt wurden, eine zusätzliche optionale und stabil gehaltenen lipidmodifizierende Therapie bzw. zusätzliche Ezetimib-Therapie möglich war und die Einhaltung einer Diät gemäß Einschlusskriterium erfolgte.</p> <p>Hiermit sind die maßgeblichen Voraussetzungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt.</p> <p>Die Studiendauer sollte endpunktspezifisch betrachtet werden. Auch</p>	<p>Ausführungen zur Studiendauer siehe Antwort zum Punkt „<u>Studiendauer</u>“ bei Pfizer Pharma GmbH (Seite 132ff).</p> <p>Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Antwort zum Punkt „<u>Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie</u>“ der Stellungnahme von Sanofi-Aventis auf Seite 47ff.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien von 3 oder 6 Monaten können für eine Beurteilung prinzipiell angemessen sein, um für bestimmte Endpunkte klinisch relevante Effekte zu zeigen.</p> <p>Das IQWiG verlangt vorliegend prinzipiell eine Mindeststudiendauer von einem Jahr auch unter Verweis auf aktuelle Vorgaben einer EMA-Leitlinie<sup>40</sup>.</p> <p>In dieser Leitlinie heißt es jedoch: <i>“Duration will depend on their expected outcome but should last at least a minimum of 3 months (for known mechanisms of action) and preferably up to 12 months (for others), de-pending on dose titration and the time to achieve maximal response“</i>.</p> <p>Eine Interpretation, dass in jedem Fall 12 Monatsdaten vorzulegen sind, ist vor diesem Hintergrund nicht zutreffend, vielmehr ist individuell und abhängig vom Endpunkt zu entscheiden, ob ggf. auch auf der Basis von Daten aus Studien von 3 oder 6 Monaten valide Aussagen getroffen werden können.</p> <p>In jedem Fall ist festzuhalten, dass eine vollständige Nicht-Berücksichtigung von vorliegender Evidenz in der Zusatznutzenbewertung nur „ultima ratio“ sein kann und zunächst zu prüfen ist, ob ggf. auftretenden Unsicherheiten in der Bewertung über Abstufungen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit oder der Aussagesicherheit Rechnung getragen werden kann.</p> <p>Es ist bedauerlich, dass das IQWiG erneut aus rein formalen Gründen keine inhaltliche Bewertung eines Nutzendossiers durchgeführt hat.</p>	

<sup>40</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/01/WC500159540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf), letzter Zugriff 4.3.16

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom IQWiG behaupteten Hinderungsgründe sind teilweise unzutreffend oder nicht so schwerwiegend, dass eine inhaltliche Auseinandersetzung mit den zentralen Fragen der Hypercholesterinämie-Therapie nicht hätte durchgeführt werden können.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 7.7 Stellungnahme: Wolfgang Pähler

Datum	02.März 2016
Stellungnahme zu	Alirucumab- 2015-11-15-D-194
Stellungnahme von	Wolfgang Pähler, stellvertretender Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.



### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich bitte darum, dass die Patientenorganisation zur Anhörung eingeladen wird und sie über alle kommenden Anhörungen zum Thema schwerwiegende Fettstoffwechselstörung informiert wird, damit wir die Sicht der Patienten darlegen können.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Sehr geehrter Herr Dr. Danner, sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>mir als stellvertretendem Vorsitzenden der CholCo - Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen – ist sehr wohl bewusst, dass wir als kleine unbekannte Patientenorganisation formal nicht stellungnahme – und anhörungsberechtigt sind. Aus unserer Sicht stellen PCSK 9 Hemmer wie Alirucumab eine für die genetisch betroffenen Menschen mit Hypercholesterinämie eine entscheidende therapeutische Innovation dar und wir möchten gern unsere Sichtweise darstellen.</p> <p>Wir bitten Sie, dass wir als Vertreter der Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen die Möglichkeit bekommen, angehört zu werden, um die Sichtweise der Patientinnen und Patienten darlegen zu können.</p> <p>CholCo e.V. setzt sich als Organisation für die Belange der Betroffenen in medizinischen Fachkreisen sowie bei politischen Entscheidungsträgern ein und vertritt die Patienteninteressen auch gegenüber Kostenträgern. Unser Ziel ist die Sicherstellung einer dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand entsprechenden Versorgung der Menschen, die unter verschiedenen Formen von FH leiden. Dazu gehören sowohl Patienten, die an der besonders seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie (hoFH) als</p>	

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch Patienten, die an der häufigeren heterozygoten Form erkrankt sind.</p> <p>Bei Patienten mit FH empfehlen Leitlinien der NLA in den USA und des NICE in UK eine Verringerung der LDL-C Konzentration von kleiner gleich 50% zu vor der Behandlung.</p> <p>Eine aktuelle Konsensuserklärung aus Europa empfiehlt in Übereinstimmung mit den letzten ESC / EAS Leitlinien folgende LDL-C Zielwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder &lt;135mg/dl ( NLA &lt;130mg/dl)</li> <li>• Erwachsene &lt;100mg/dl</li> <li>• Erwachsene mit KHK oder Diabetes oder anderen schweren Risikofaktoren &lt; 70mg/dl</li> </ul> <p>In Deutschland ist Alirucumab zugelassen für die heterozygote FH .</p> <p>Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</p> <p>– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</p> <p>Das Gros der Patienten schafft es trotz Kombinationstherapie aus</p>	

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedenen blutfettsenkenden Medikamenten und Apherese nicht, in einen Bereich derart niedriger LDL-Cholesterinwerte zu kommen, dass diese für sie kein großes Risiko mehr darstellen. Deswegen setzen wir sehr große Hoffnung in die neuen Medikamente aus der Klasse der PCSK 9 Hemmer.</p> <p>Wir haben jetzt von unserem wissenschaftlichen Beirat erfahren, dass das IQWiG Alirucomab , das für diese Patientengruppe entwickelt wurde, nicht als wirksames Medikament anerkannt hat, weil es keinen Zusatznutzen erkennen konnte.</p> <p>Diese Entscheidung ist für uns unverständlich und niederschmetternd. Wir hören so oft schreckliche Erfahrungsberichte von Betroffenen oder deren hinterbliebenen Angehörigen und wissen also nicht nur aus eigener Erfahrung, wie dramatisch diese Krankheit verlaufen kann. Und dann gibt es ein Medikament und wir sollen dies nicht erhalten können? Personen mit heFH haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.</p> <p>Von einigen Mitgliedern haben wir erfahren, dass einige Patienten, die an der für Sie bislang einzigen Chance der Apherese waren, jetzt nicht mehr oder in deutlich veränderten Zeiträumen zu Apherese kommen müssen. Ich frage Sie: Ist das nicht ein Zusatznutzen, nicht mehr wöchentlich für mehrere Stunden gebunden an einer Maschine angeschlossen zu sein? Wir wissen, wie wichtig es ist, dass neue Medikamente sehr gut geprüft sind und dass nicht alle neuen Entwicklungen für Patienten sinnvoll sind. Aber wir wissen auch, dass es extrem schwierig ist, bei einer solchen Krankheit die Anforderungen an Studien zu erfüllen und dass deswegen andere</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der Patientenpopulation c) „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie ESCAPE als relevant. Die Studie wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt und es wurden insgesamt 62 Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie eingeschlossen, die sich regelmäßig alle ein oder zwei Wochen einer LDL-Apherese unterzogen und ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Zusätzlich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie wurden 41 Patienten mit 150 mg Alirocumab und LDL-Apherese und 21 Patienten mit Placebo und LDL-Apherese behandelt. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 18 Wochen (gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase oder einer offenen Extensionsphase mit einer</p>

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Maßstäbe angelegt werden müssen. Natürlich sind wir an allererster Stelle an einem Zusatznutzen und an maximaler Sicherheit von Medikamenten interessiert. Aber es gibt Umstände, da kann man nicht 5 oder 20 Jahre warten, bis es vielleicht solche Studien gibt – bis dahin sind zu viele Betroffene gestorben.</p> <p>Deshalb bitten wir Sie, sich dafür einzusetzen, dass FH-Patienten in Deutschland künftig die Chance der zusätzlichen Therapie und so der besseren Behandlung erhalten können, um schwere Herz-Kreislauf-Ereignisse zu vermeiden. Bitte helfen Sie, dass Alirocumab in Deutschland verfügbar bleibt und die Kosten dafür von den Krankenkassen übernommen werden, zumal die Therapiekosten unter denen der Apherese liegen.</p> <p>Schlussbemerkung:</p> <p>Wir bitten Sie, sich dafür einzusetzen, dass Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörung, die mit den bislang verfügbaren Medikamenten nicht ausreichend zu behandeln sind, in Deutschland künftig die Chance der zusätzlichen Therapie und so der besseren Behandlung erhalten können, um schwere Herz-Kreislauf-Ereignisse zu vermeiden. Bitte helfen Sie, dass Alirocumab in Deutschland verfügbar bleibt und die Kosten dafür von den Krankenkassen übernommen werden.</p>	<p>Dauer von über 3 Jahren). Die Apherese-Frequenz konnte dabei in beiden Therapiearmen ab Woche 7 in Abhängigkeit vom aktuellen LDL-C Wert reduziert werden.</p> <p>Da die Studie erst nach Dossiereinreichung abgeschlossen war, stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 18-wöchigen Behandlungsphase für die a priori definierten Endpunkte „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“, „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (W-BQ22)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ im Stimmungsverfahren vor<sup>41</sup>.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6 verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.</p> <p>Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl<sup>42</sup>. <u>Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1</u></p>

<sup>41</sup> In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der ESCAPE-Studie in Form eines „Key Note Reports“ vor.

<sup>42</sup> Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit freundlichen Grüßen, Wolfgang Pähler</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relativen Senkung des LDL-C-Wertes <i>allein</i> keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu niedriger LDL-C-Wert (&lt; 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.</p> <p>Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von</p>

Stellungnehmer: Wolfgang Pähler, stellv. Vorsitzender der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p><u>Fazit:</u> Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.</p>
	<p><b>Anmerkung:</b> Da mit Crestor LDL-C bei vielen Patienten deutlich weiter gesenkt werden kann als mit Atorvastatin, dem am stärksten wirksamen erstattungsfähigen Statin, (mit oder ohne Ezetrol) und da Crestor oft viel besser verträglich ist als die anderen Statine, halten wir es für extrem sinnvoll, dass die Kosten für Crestor auch von den gesetzlichen Kassen übernommen werden (auch solange das Patent noch läuft). Da auch Livazo seit Januar wieder in Deutschland verschrieben werden kann, halten wir die Kostenübernahme hierfür auch für richtig, auch wenn wir keine persönlichen Erfahrungen unserer Mitglieder haben. Die Jahreskosten für diese Studien liegen viel niedriger als für die Lipoprotein-Apherese oder die PCSK9-Inhibitoren. Neben der Verträglichkeit und Sicherheit, die für Crestor lange bekannt sind, sind die Kosten ja auch sehr wichtig. Deswegen spricht für uns alles dafür, dass Crestor und Livazo ab jetzt voll erstattet werden. Dies würde die Versorgung der schwerstbetroffenen Patienten verbessern und die Kosten senken bzw nicht so sehr ansteigen lassen.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

- 7.8 Stellungnahme: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen: Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg**

Datum	29.02.2016
Stellungnahme zu	Alirocumab - 2015-11-15-D-194
Stellungnahme von	<p>Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:</p> <p>Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg</p>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor. Dr. Winfried März, Mannheim, Professor Dr. Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit dem vollständig humanen monoklonalen Antikörper gegen PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Alirocumab steht ein weiteres Wirkprinzip zur Senkung von LDL-Cholesterin im Plasma durch Aktivierung des LDL-Rezeptors zur Verfügung.</p> <p>PCSK9 gehört zu Enzymen mit der Funktion posttranslatorischer Protein-Modifikation durch endoproteolytische Abspaltung des Prosegments. PCSK9 hat einen zentralen Stellenwert in der Regulation der LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma. Die extra-zelluläre Bindung von PCSK9 an LDL-Rezeptoren führt zu deren intrazellulären Degradation und damit aufgrund der resultierenden geringeren Anzahl von LDL-Rezeptoren zum Anstieg des LDL-Cholesterins im Plasma (1,2).</p> <p>Gain of Function Mutationen von PCSK9, also erhöhte Aktivität des PCSK9, verursachen einen klinischen Phänotyp der familiären Hypercholesterinämie mit frühzeitiger koronarer Herzkrankheit (3).</p> <p>Loss of Function Mutationen, also Reduktion der Aktivität von PCSK9, führen zu geringerer Degradation von LDL-Rezeptoren, folglich zu höherer Anzahl des LDL-Rezeptors und niedrigerem LDL-Cholesterin und bis zu einer über 80%igen relativen Risiko-senkung für kardiovaskuläre Erkrankungen (4).</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor. Dr. Winfried März, Mannheim, Professor Dr. Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Bedeutung des LDL-Cholesterins in der Pathogenese Atherosklerose-bedingter Erkrankungen und den Stellenwert LDL-Cholesterinsenkennder Behandlung durch Aktivierung des LDL-Rezeptors liegen klinische, molekularbiologische und genetische Evidenzen vor (5).</p> <p>Das Ausmaß der Risikoreduktion und des Behandlungsnutzen korreliert mit dem Ausmaß therapeutischer LDL-Cholesterin-Senkung, genetisch bedingter LDL-Cholesterin-Verminderung und dem kardiovaskulären Ausgangsrisiko. Dieser Zusammenhang ist für Pharmaka gezeigt, die eine Aktivierung des LDL-Rezeptors induzieren: Statine durch Cholesterinsynthese-sehemmung, Ezetimib durch Reduktion der Cholesterinaufnahme aus dem Darm, Gallensäuren-bindende Ionenaustauscher wie Cholestyramin durch Erhöhung des Cholesterinkatabolismus zu Gallensäuren. PCSK9-Antikörper induzieren höhere LDL-Rezeptoraktivität durch Hemmung des Katabolismus des LDL-Rezeptors. Auf RCT-Evidenz basierende aktuelle Leitlinien zur Lipidtherapie empfehlen eine über 50%ige LDL-Cholesterinsenkung oder LDL-Cholesterin-Zielwerte &lt;70 mg/dl bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko (6,7).</p> <p>Zu Wirkungen und Wirksamkeit von PCSK9-Inhibitoren mit Ein-schluss von Alirocumab liegen Ergebnisse kontrollierter Studien und von Metaanalysen vor (Tabelle 1, (8), (9,10). Sie beinhalten Daten diverser Studien-Populationen, Untersuchungszeiträume bis zu 78 Wochen und post hoc Analysen zu klinischen Endpunk-ten.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor. Dr. Winfried März, Mannheim, Professor Dr. Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
<p>Tabelle 1 : Metaanalyse zu Wirkungen und Wirksamkeit der PCSK9-Inhibition ( 8)</p>																																																					
<p><b>Table 1.</b> Impact of PCSK9 Monoclonal Antibodies on Lipid Parameters, Mortality, Cardiovascular Events, and Adverse Events in Meta-analyses Published in 2015.<sup>31,32</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Navarese et al.<sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies</th> <th>Li et al.<sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Lipoprotein effects</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)</td> <td>MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)</td> <td>MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)</td> <td>MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)</td> </tr> <tr> <td>Lp(a)</td> <td>MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)</td> <td>MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides</td> <td>NR</td> <td>MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>ApoB</td> <td>NR</td> <td>MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td><b>Efficacy effects</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall mortality</td> <td>OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Cardiovascular mortality</td> <td>OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Myocardial infarction</td> <td>OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Unstable angina</td> <td>OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td><b>Adverse events</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CK elevation</td> <td>OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Composite of serious ADEs</td> <td>OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)</td> <td>RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)</td> </tr> <tr> <td>Discontinuation of therapy</td> <td>NR</td> <td>RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ApoB, Apolipoprotein B; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein (a); MD, mean difference; NR, not reported; OR, odds ratio; RR, risk ratio.</p>		Navarese et al. <sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies	Li et al. <sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies	<b>Lipoprotein effects</b>			LDL	MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)	MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)	Total cholesterol	MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)	MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)	HDL	MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)	MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)	Lp(a)	MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)	MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)	Triglycerides	NR	MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)	ApoB	NR	MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)	<b>Efficacy effects</b>			Overall mortality	OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)	NR	Cardiovascular mortality	OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)	NR	Myocardial infarction	OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)	NR	Unstable angina	OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)	NR	<b>Adverse events</b>			CK elevation	OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)	NR	Composite of serious ADEs	OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)	RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)	Discontinuation of therapy	NR	RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)		
	Navarese et al. <sup>31</sup> 10 159 patients, 24 studies	Li et al. <sup>32</sup> 9880 patients, 20 studies																																																			
<b>Lipoprotein effects</b>																																																					
LDL	MD = -47.49% (95% CI = -69.6% to -25.4%)	MD = -65.29 mg/dL (95% CI = -72.1 to -58.5)																																																			
Total cholesterol	MD = -31.5% (95% CI = -46.4% to -16.6%)	MD = -60.0 mg/dL (95% CI = -70.0 to -50.1)																																																			
HDL	MD = 6.3% (95% CI = 5.6% to 7.0%)	MD = 3.40 mg/dL (95% CI = 3.12 to 3.68)																																																			
Lp(a)	MD = -26.5% (95% CI = -30.2% to -22.7%)	MD = -0.94 mg/dL (95% CI = -1.12 to -0.77)																																																			
Triglycerides	NR	MD = -12.2 mg/dL (95% CI = -16.2 to -8.2 mg/dL)																																																			
ApoB	NR	MD = -41.0 mg/dL (95% CI = -46.1 to -35.9 mg/dL)																																																			
<b>Efficacy effects</b>																																																					
Overall mortality	OR = 0.45 (95% CI = 0.23 to 0.86)	NR																																																			
Cardiovascular mortality	OR = 0.50 (95% CI = 0.23 to 1.10)	NR																																																			
Myocardial infarction	OR = 0.49 (95% CI = 0.26 to 0.93)	NR																																																			
Unstable angina	OR = 0.61 (95% CI = 0.06 to 6.14)	NR																																																			
<b>Adverse events</b>																																																					
CK elevation	OR = 0.72 (95% CI = 0.54 to 0.96)	NR																																																			
Composite of serious ADEs	OR = 1.01 (95% CI = 0.87 to 1.18)	RR = 1.01 (95% CI = 0.88 to 1.17)																																																			
Discontinuation of therapy	NR	RR = 1.07 (95% CI = 0.86 to 1.34)																																																			
<p>Konsistent ist eine LDL-Cholesterinsenkung um 50- bis 60% erreichbar und die Rate unerwünschter Arzneiwirkungen entsprach Placebo-Niveau.</p>																																																					

Stellungnehmer: Stellungnehmer:

Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Mannheim, Professor Dr. Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Professor Dr. Armin Steinmetz, Andernach, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die bisher unerreichte Wirkung von Alirocumab hat in den Studien zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen geführt. Zu diesen gehören Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und klinischen Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen, die unter maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Therapie keine ausreichende, d.h. &gt;50%ige LDL-Cholesterinsenkung oder einen Zielwert für das LDL-Cholesterin von <math>\leq 70</math> mg/dl erreichten oder Statine nicht tolerierten (11).</p> <p>Fehlende Erstattbarkeit der Behandlungsmöglichkeit mit Alirocumab bedeutet für diese Patientengruppen der Gesetzlichen Krankenkassen eine prognostisch problematische Unterbehandlung oder die Notwendigkeit einer regelmäßigen Apheresetherapie, einer sehr eingreifenden und teuren Behandlungsform.</p>	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>in den beantragten Anwendungsgebieten zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab wird dieser auf der Basis der herangezogenen Studien über 24-Wochen vom IQWiG als nicht belegt angesehen.</p> <p>Für das Therapieprinzip der PCSK9-Inhibition besteht mit einer ausgeprägt niedrigeren Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Loss of Function Mutationen eine besondere biologische Plausibilität für hohe Effektivität und Sicherheit in Analogie zu den in RCTs gezeigten Effekten jedweder geprüfter pharmakologischer Aktivierung des LDL-Rezeptors. Konsistenz, Ausmaß und Verträglichkeit der LDL-Cholesterin-Senkung in den bisher vorliegenden kontrollierten Studien mit dem PCSK9-Hemmer Alirocumab einschließlich 78-wöchiger (11,12), also über 24-wöchiger Interventionsdauer sind so valide, dass sie eine Annahme eines Zusatznutzens für besondere Patientengruppen rechtfertigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für besondere Patientengruppen wird aufgrund sonst nicht erreichbarer aber erforderlicher LDL-Cholesterinsenkungen ein Be-</p>	<p>Für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V konnte für die <u>Patientenpopulation a)</u> nur die Studie COMBO II herangezogen werden. Die bewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet.</p> <p>Zusammengenommen zeigten sich bei der Studie COMBO II für die beschriebene Teilpopulation keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.</p> <p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der COMBO II Studie, Pa-</p>

Stellungnehmer: Ärzte ausgewählter Lipidambulanzen:

Professor Dr. F. Ulrich Beil, Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Köln, Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Zürich, Professor Dr. Gerald Klose, Bremen, Dr. Christel König, Bremen, Professor Dr. Winfried März, Privatdozent Dr. Britta Otte, Münster, Prof. Dr. Klaus Parhofer, München, Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin, Dr. Anja Vogt, München, Professor Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg, Professor Dr. Eberhard Windler, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>handlungsnutzen gesehen.</p> <p>Dies sind möglichst in Registern geführte Hochrisiko-Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder vergleichbar ausgeprägter behandlungsbedürftiger Hypercholesterinämie, deren LDL-Cholesterin im Plasma durch konventionelle maximal tolerierte lipidsenkende Therapie oder bei dokumentiert objektiverer Statintoleranz nicht ausreichend gesenkt werden kann. Sie sind den aktuellen Leitlinien entsprechend durch ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko gekennzeichnet und zu therapieren.</p> <p>Interventionsschwellen können hierbei LDL-Cholesterin &gt;130 mg/dl für FH mit Anzeichen einer Arteriosklerose und LDL-Cholesterin &gt; 100 mg/dl nach vaskulärem Ereignis (MI, instab. Angina, interventionsbedürftige KHK, TIA, Schlaganfall) sein.</p>	<p>tientenpopulation a) spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</p> <p>Detaillierte Ausführungen zu den Gründen des Ausschlusses der weiteren vorgelegten Studien in der Patientenpopulation a) können Sie der Antwort der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH auf Seite 132ff. entnehmen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnten für die <u>Patientenpopulationen b) und c)</u> keine Studien herangezogen werden. Detaillierte Ausführungen zu den Gründen des Ausschlusses der Studien in diesen Patientenpopulationen können Sie der Antwort der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH auf Seite 132ff. entnehmen.</p> <p>Zusammengenommen ergab sich in allen betrachteten Patientengruppen kein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

**Email Kontakte:**

Professor Dr. F. Ulrich Beil

[beil@uke.de](mailto:beil@uke.de)

Professor Dr. Ioanna Gouni-Berthold	<a href="mailto:ioanna.berthold@uni-koeln.de">ioanna.berthold@uni-koeln.de</a>
Professor Dr. Arnold von Eckardstein	<a href="mailto:arnold.voneckardstein@usz.ch">arnold.voneckardstein@usz.ch</a>
Professor Dr. Gerald Klose	<a href="mailto:klose.bremen@t-online.de">klose.bremen@t-online.de</a>
Dr. Christel König	<a href="mailto:christel.koenig@klinikum-bremen-ldw.de">christel.koenig@klinikum-bremen-ldw.de</a>
Professor Dr. Winfried März	<a href="mailto:Winfried.Maerz@synlab.com">Winfried.Maerz@synlab.com</a>
Privatdozent Dr. Britta Otte	<a href="mailto:britta.otte@ukmuenster.de">britta.otte@ukmuenster.de</a>
Prof. Dr. Klaus Parhofer	<a href="mailto:Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de">Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de</a>
Professor Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen	<a href="mailto:elisabeth.steinhagen-thiessen@gmx.de">elisabeth.steinhagen-thiessen@gmx.de</a>
Prof. Dr. Armin Steinmetz Andernach	<a href="mailto:armin.steinmetz@stiftshospital-andernach.de">armin.steinmetz@stiftshospital-andernach.de</a>
Dr. Anja Vogt, München	<a href="mailto:Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de">Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de</a>
Professor Dr. Oliver Weingärtner	<a href="mailto:weingaertner.oliver@klinikum-oldenburg.de">weingaertner.oliver@klinikum-oldenburg.de</a>
Professor Dr. Eberhard Windler	<a href="mailto:Prof.Windler@t-online.de">Prof.Windler@t-online.de</a>

**Wir bitten um Anhörung**

## Literaturverzeichnis

1. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH: PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism, *J Lipid Res* 2009, 172-177
2. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U, Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015 Mar;110(2):4. doi: 10.1007/s00395-015-0463-z. Epub 2015 Jan 20.
3. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003 ;34(2):154-6
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease, *N Engl J Med* 2006; 354:1264-1272
5. Shimada YJ, Cannon CP PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36(36):2415-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehv174. Epub 2015 May 12
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J.* 2011 32(14):1769-818
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Noel Bairey Merz, C et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, online November 12
8. White CM, Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab *Ann Pharmacother.* 2015 Dec;49(12):1327-35
9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al., Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 ;163(1):40-51. doi: 10.7326/M14-2957
11. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al., ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2015 Nov 14;36(43):2996-3003
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015 Apr 16;372(16):1489-99



**7.9 Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**

Datum	07. März 2016
Stellungnahme zu	Alirocumab - Vorgangsnummer - 2015-11-15-D-194
Stellungnahme von	<p>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</p> <p>Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1 <u>Einleitung</u></b></p> <p>Ziel der medikamentösen Lipid-senkenden Therapie ist die Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere des Herzinfarktes und des fatalen Ereignisses aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Dyslipidämie stellt einen der wesentlichen Risikofaktoren dar, der kausal zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse beeinflusst [1, 2]. Die Senkung der LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration geht unmittelbar mit einer Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit sowie einer reduzierten Ereignisrate von Herzinfarkten einher [3].</p> <p>Die Inhibierung des Enzymes PCSK9 stellt einen innovativen, neuen Ansatz dar, um die LDL-C- Konzentration zu senken. Der Wirkmechanismus ist bekannt [4, 5]. Durch die Inhibition des PCSK-9- Substrats wird eine Steigerung der Bereitstellung von LDL-C-Rezeptoren auf der Leberzelle ermöglicht. Dies hat die direkte Folge, dass die vermehrte Aufnahme von ApoB-100 haltigen Lipoproteinen (vor allem LDL-C) aus dem Blut in die Leber erfolgt. Auch Statine senken die LDL-C Serumkonzentration durch Hochregulation des LDL-C-Rezeptors an der Leberzelle und vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Blut; dieser Me-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chanismus der LDL-C-Senkung durch Statine ist sicher und wirksam.</p> <p>Nachdem im Jahre 2002 erstmals der molekulare Mechanismus dieses Wirkprinzips entschlüsselt und PCSK-9 als Therapieziel wahrgenommen worden ist [6], steht nun dank der Entwicklung der PCSK-9 Antikörper eine neue und innovative Therapieoption zur zuverlässigen Senkung von LDL-C zur Verfügung. Die derzeitigen Vertreter dieser Therapiekategorie sind Evolocumab („<i>first in class</i>“, <i>Amgen</i>) und Alirocumab (<i>Sanofi</i>), weitere Peptid (Bococizumab; <i>Pfizer</i>) und nicht Peptid-basierte (ALN-PCSSc; <i>Alynlam</i>) PCSK-9 Inhibitoren befinden sich in der Entwicklung.</p>	
<p><b>2</b>     <b><u>Stand des Wissens</u></b></p> <p>Die Zulassung für Alirocumab ist in Deutschland erfolgt für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu diätetischer Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ in Kombination mit einem Statin - oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien - bei PatientInnen, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen</li><li>▪ allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Thera-</li></ul>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pien bei PatientInnen mit Statintoleranz oder mit Kontraindikationen gegen Statine	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>3 Dossier und Bewertung von Alirocumab bei Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie</u></b></p> <p>3.1. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> wurde vom G-BA zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie für 3 Patientengruppen bzw. Anwendungsgebiete festgelegt:</p> <p><b>Anwendungsgebiet A:</b> PatientInnen, für die Statine infrage kommen;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zweckmäßige Vergleichstherapie: <b>die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsen-</b></li> </ul>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>kung;</b></p> <p><b>Anwendungsgebiet B:</b> PatientInnen, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht infrage kommt,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zweckmäßige Vergleichstherapie: <b>andere Lipidsenker</b> (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptions-Hemmer) <b>als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung;</b></li></ul> <p><b>Anwendungsgebiet C:</b> PatientInnen, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zweckmäßige Vergleichstherapie: <b>die LDL-C-Apherese, ggfs. mit begleitender medikamentöser Therapie</b></li></ul> <p>Das pharmazeutische Unternehmen schließt sich in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für das <b>Anwendungsgebiet A</b></p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Festlegung des G-BA an. Das pharmazeutische Unternehmen begründet diese Entscheidung damit, dass nach bisheriger Einschätzung des G-BA, eine Kombinationstherapie mit einem Statin und einem anderen Lipidsenker keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Statin hat. Gemäß des pharmazeutischen Unternehmens, erfordere daher die maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung nicht zwingend eine Kombinationstherapie, sondern zunächst eine Optimierung der Statintherapie durch einen Wirkstoffwechsel oder eine Dosissteigerung, um den Kompromiss aus bestmöglicher Verträglichkeit und maximaler LDL-C-Senkung zu erzielen.</p> <p><b>Anwendungsgebiet B</b> bezieht sich auf Hypercholesterinämie- PatientInnen, für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen. Diesem Punkt folgt das pharmazeutische Unternehmen der Einschätzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur bedingt.</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das pharmazeutische Unternehmen verweist auf die Leitlinien-Empfehlungen, die eine Kombination von mehreren lipidsenkenden Arzneimitteln bei PatientInnen mit Statintoleranz einzusetzen. Daher sei aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens der Vergleich von PatientInnen, die Alirocumab und ggfs. weitere lipidsenkende Therapien haben, mit PatientInnen, die eine andere lipidsenkende Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, sinnvoll. Das pharmazeutische Unternehmen beruft sich diesbezüglich auf die ODYSSEY ALTERNATIVE Studie aus dem Phase-III-Studienprogramm [7]. In diese wurden PatientInnen eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer Statintoleranz gemäß der Unverträglichkeit zweier Statine, mit einem in der niedrigsten zugelassenen Dosis, aufgrund von Muskelschmerzen, bestmöglich verifiziert war. Diese PatientInnen wurden im Verhältnis 2:2:1 mit Alirocumab (plus orales Placebo), mit Ezetimib (plus subkutanes Placebo) und als „Rechallenge-Arm“ mit Atorvastatin 20 mg/dl (plus subkutanes Placebo) therapiert. Als primäres Ergebnis zeigte sich eine stärkere</p>	



Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C-Reduktion unter Alirocumab verglichen mit Ezetimib (-45% vs. -14,6%, <math>p &lt; 0.0001</math>). Als weiteres Ergebnis zeigte sich, dass in dem Atorvastatin-Arm 75% der PatientInnen, bei denen zuvor eine Statinintoleranz diagnostiziert wurde, über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen 20 mg/dl Atorvastatin tolerierten.</p> <p><b>Anwendungsgebiet C</b> bezieht sich auf PatientInnen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Für diese Indikation schließt sich das pharmazeutische Unternehmen der Einschätzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.</p> <p>Bezüglich der Behandlungsrealität stellt sich insbesondere zu <b>Anwendungsgebiet B</b> die Situation sehr komplex dar. Die Definition der „Statinintoleranz“ wird kontrovers diskutiert. Somit bleibt eine Unschärfe, inwieweit eine Statinintoleranz vorliegt und welche PatientInnen davon betroffen sind. Aus klinischer Sicht ist die unter einer maximal tolerierte Statin Medikation erreichbare LDL-C-Senkung entscheidend. Zur Ermittlung der maximal tolerierten Do-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sis, insbesondere bei Vorliegen von Statin-assoziierten Muskelschmerzen, ist ein sorgfältiger Prozess notwendig [8]. Die Definition der maximal tolerierbaren Statindosis obliegt einer sorgfältigen fachärztlichen Überprüfung. Weitere Aspekte der Problematik der Statinintoleranz werden unter 3.5 im Kontext der IQWiG-Bewertung diskutiert.</p> <p>Aus ärztlicher und wissenschaftlicher Sicht stellen wir fest, dass im <b>Anwendungsgebiet A</b> als zweckmäßige Vergleichstherapie neben diätetischen Maßnahmen ein Statin in maximal tolerierter Dosis als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) einzustufen ist; sowie, dass im <b>Anwendungsgebiet B</b> als derzeit einzig überzeugende medikamentöse Vergleichstherapie aufgrund wissenschaftlicher Daten und ärztlicher Erfahrung ein Cholesterinresorptions-Hemmer (z.B. Ezetimib) herangezogen werden kann. Im <b>Anwendungsgebiet C</b> ist aus unserer Sicht die Lipidapherese mit ggfs. medikamentöser Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.2. <u>Studien</u></p> <p>Die Zulassung der EMA und FDA für Alirocumab beruht auf den Ergebnissen von 10 kontrollierten Phase-III-Studien mit 5300 PatientInnen des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms, das insgesamt 15 Phase-III-Studien umfasst. In diesem wurden sowohl PatientInnen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, als auch PatientInnen mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko und Statintoleranz untersucht. Die größte und längste bisher veröffentlichte Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die als randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Studie 2341 PatientInnen aus 27 Ländern eingeschlossen hat [9]. Das Einschlusskriterium war ein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil und eine unzureichende LDL-C-Senkung trotz Statintherapie in der maximal tolerierten Dosis. Es erfolgte eine 2:1-Aufteilung in eine 2-wöchentliche Gabe von Alirocumab 150 mg oder Placebo als sub-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kutane Injektion über einen Zeitraum von 78 Wochen. Nach 24 Wochen lag der LDL-C-Spiegel in der Alirocumab-Gruppe durchschnittlich 61 % unter dem Ausgangswert, während der LDL-C-Spiegel in der Placebo-Gruppe nicht signifikant verändert war (+0,8%). Nach 78 Wochen lag die LDL-C-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert in der Alirocumab-Gruppe bei -52 % versus +3,6% in der Placebogruppe. Eine post hoc-Analyse der ODYSSEY LONG TERM-Studie zeigte eine geringere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod durch KHK, nicht-fataler Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina Pectoris mit Hospitalierung) in der Alirocumab-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe (1.7% vs. 3.3%; P=0.02).</p> <p>Die ODYSSEY Outcomes-Studie, eine weitere Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studien- Programms, untersucht Alirocumab hinsichtlich des primären Endpunkts eines kardiovaskulären Ereignis (Myokard Infarkt, Tod, Schlaganfall) [10]. In dieser wurden 18000 PatientInnen mit einem akuten Koronarsyndrom in den zu-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rückliegenden 12 Monaten und unzureichend reduzierten LDL-C-Spiegeln eingeschlossen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse wird für 2018 erwartet.</p> <p>Diese Daten zur deutlichen LDL-C-Senkung unter Alirocumab werden durch die Publikationen zu Evolocumab gestützt, die bezüglich LDL-C-Senkung und Langzeitergebnissen ähnliche Ergebnisse beschreiben. Eine Meta-Analyse von Studien an 10.159 PatientInnen bestätigt die konsistente LDL-C-Senkung [11].</p> <p>Basierend auf dem bekannten Wirkmechanismus und den analogen Daten liegt die Annahme eines Klasseneffektes nahe.</p>	
	<p>3.3. <u>Endpunkte</u></p> <p>Die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts von Alirocumab basiert vornehmlich auf zwei in den o.g. Studien dargestellten Endpunkten.</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(a) Veränderung des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn; (b) Welcher Prozentsatz der Zielpopulation erreicht den LDL-C-Zielwert &lt;70 mg/dl bzw. &lt;100 mg/dl</p> <p><u>3.3.1. LDL-Cholesterin – Ausmaß der Senkung und Prozent der Zielwerterreichung</u></p> <p>Ziel der Therapie mit Alirocumab ist eine ausgeprägte Senkung des LDL-C-Zielwertes mit einem hohen Prozentsatz unter den jeweiligen Grenzwert von 70 oder 100 mg/dl. Zusammenfassend stellte sich in der ODYSSEY COMBO II unter Alirocumab als Ergänzungstherapie zu einer maximal möglichen Statin-Dosis eine statistisch signifikant höhere prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes im direkten Vergleich zu Ezetimib dar (-49.5% versus 18.3% nach 52 Wochen, p&lt;0.001) [12]. Es erreichte ein deutlich höherer Anteil den Zielwert von LDL-C &lt; 70 mg/dl durch Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (77% vs. 45% nach 24 Wochen, p&lt;0.0001).</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C wird in vielen Studien als Surrogat-Endpunkt genutzt und im gegenwärtigen ärztlichen Handeln als intermediäres Therapieziel angesehen.</p> <p><u>3.3.2. Subgruppen</u></p> <p>Die Behandlungseffekte von Alirocumab sind über alle Subgruppen beobachtet ähnlich und nicht signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf Interaktionen wurde nicht gesehen. Somit erscheint die Therapie für die breite Patientenpopulation geeignet.</p> <p><u>3.3.3. Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Endpunktkategorie „Verringerung der Nebenwirkungen“ konnte kein größerer Schaden unter der Behandlung mit Alirocumab nachgewiesen werden. In der ODYSSEY LONG TERM-Studie</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>war während der Studiendauer von 78 Wochen lediglich die Rate an Muskelschmerzen in der Alirocumab-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (5,4 vs. 2,9; <math>p=0,006</math>) [9]. Demgegenüber steht das Ergebnis der ODYSSEY-ALTERNATIVE-Studie in der Alirocumab mit niedrig-dosiertem Statin in einem Patientenkollektiv mit der zuvor beschriebenen Diagnose einer Statin-Intoleranz verglichen wurde [7]. In dieser war die Rate an Muskel-bezogenen Nebenwirkungen in der Alirocumab-Gruppe signifikant seltener als in der Statin-Gruppe hazard ratio 0.61, 95% confidence interval 0.38–0.99, <math>P = 0.042</math>.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse mit dem PCSK9 Inhibitor Evolocumab unterstützen die vorliegenden Daten zur Sicherheit von Alirocumab.</p>	



Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3.4 <u>Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</u></p> <p>Es existieren keine überzeugenden Argumente, die bestehenden Studiendaten zu Alirocumab bzw. der Substanzklasse nicht auf Deutschland zu übertragen.</p>	
	<p>3.5. <u>Bericht des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG sieht für keines der 3 Anwendungsgebiete A-C einen Zusatznutzen durch Alirocumab belegt.</p> <p>Für den fehlenden Beleg eines Zusatznutzens für das <b>Anwendungsgebiet A</b> nennt das IQWiG als Argumente (I) eine zu kurze Studiendauer, (II) eine ungeeignete Zielpopulation, da ein Teil der PatientInnen keine geeignete Vortherapie mit einem maximal tolerierten Statin erhalten hätte und (III) eine ungeeignete Vergleichstherapie, da die verwendete Vergleichstherapie nicht der zweckmä-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ßigen Vergleichstherapie entsprechen würde. Anhand dieser Argumente wird durch das IQWiG zusammengefasst, dass „keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorlägen und „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab“ bestünde.</p> <p>Für den fehlenden Beleg des Zusatznutzens für das <b>Anwendungsgebiet B</b> nennt das IQWiG als führendes Argument, dass eine aus Sicht des IQWiG ungeeignete Definition der Statinintoleranz in der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie, da ein Teil der Studienpopulation trotz Diagnose einer Statinintoleranz mit einem Statin behandelt wurden (Rechallenge-Arm, Atorvastatin 20 mg/dl) [7]. Als weiteres Argument wird durch das IQWiG die zu kurze Studiedauer von 24 Wochen genannt. Aus diesen Gründen stuft das IQWiG die Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie als „nicht relevant“ für die Nutzenbewertung ein.</p> <p>Aufgrund dessen, dass die Ergebnisse der ODYSSEY ESCAPE-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie noch nicht vorliegen, liegt gemäß des IQWiG ebenfalls kein Zusatznutzen für das <b>Anwendungsgebiet C</b> vor.</p> <p>Im Folgenden gehen wir auf die Argumentation des IQWiG kritisch ein:</p> <p><b>Zielpopulation</b></p> <p>Wie das IQWiG zutreffenderweise feststellt, wurden nicht in allen der 15 Studien des ODYSSEY-Phase-III-Studienprogramms die eingeschlossenen PatientInnen mit einem maximal tolerierten Statin als geeignete Vortherapie behandelt. In der größten und längsten bisher veröffentlichten Phase-III-Studie des ODYSSEY Phase-III-Studienprogramms, der ODYSSEY LONG TERM-Studie, wurden jedoch ausschließlich PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil und einer unzureichende LDL-C-Senkung trotz Hochdosis- Statintherapie bzw. Statin-Therapie in der maximal tolerierten</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Falsche Population</u>“ auf Seite 45 bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosis mit oder ohne weiterer Lipid-senkender Therapie eingeschlossen. Diese Therapie musste im Vorfeld mindestens 4 Wochen bestehen [9]. Wir werten diese Studienpopulation daher als geeignete Zielpopulation. Daher ist die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund einer ungeeigneten Zielpopulation „keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorlägen und „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab“ im Anwendungsgebiet A bestünde, unseres Erachtens, nach unzutreffend.</p> <p><b>Vergleichstherapie</b></p> <p>Das IQWiG stuft die in den Studien verwendete Vergleichstherapie als „ungeeignet“ ein, da sie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen würde, und nennt dies als Grund für den fehlenden Beleg eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A.</p> <p>Die Studienpopulation der ODYSSEY LONG TERM- Studie und anderer Studien des ODYSSEY Phase-III-Studien-Programms be-</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie</u>“ auf Seite 45 bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stand ausschließlich aus PatientInnen, die eine Hochdosis-Statintherapie bzw. Statin-Therapie in der maximal tolerierten Dosis einnahmen. Zusätzlich zu der Statin-Medikation nahmen in der ODYSSEY LONG TERM- Studie ca. 30% der Studienpopulation eine weitere Lipid-senkende Therapie. Bei ca. 15% der Studienpopulation bestand diese aus dem Cholesterinresorptions-Hemmer Ezetimib. Die gesamte, mindestens 4 Wochen im Vorfeld bestehende Therapie wurde sowohl im Alirocumab-Arm als auch im Placebo-Arm während des Beobachtungszeitraums der ODYSSEY LONG TERM- Studie fortgeführt. Eine Subgruppen-Analyse bezüglich zusätzlich zum Statin bestehender Lipid-senkender Medikation zeigte keinen Unterschied der LDL-C-Senkung durch Alirocumab innerhalb der Subgruppen mit oder ohne zusätzlicher Lipid-senkender Medikation, unabhängig davon ob Ezetimib oder eine andere Lipid-senkende Medikation zusätzlich zum Statin eingenommen wurde.[9] Aus diesen Gründen werten wir die verwendete Vergleichstherapie als gut geeignete Vergleichstherapie, die in aus-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reichendem Maß der G-BA-Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A entspricht. Daher ist die Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund einer ungeeigneten Vergleichstherapie „keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorlägen und „kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alirocumab“ bestünde, für uns nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Neben dem formalen Aspekt der geforderten Studiendauer &gt; 12 Monate ist eine inhaltliche Argumentation von großer Bedeutung. Es ist unstrittig, dass die von EMA und FDA zugelassenen PCSK-9 Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab das LDL-Cholesterin im Serum nach wenigen Tagen um 50-70% senken und dass die LDL-C-Senkung dauerhaft anhält. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der nach aktueller Studienlage unabhängig von der Begleittherapie eintritt. Dieser liegt in dem Wirkmechanismus der PCSK-9 Inhibitoren begründet und ist durch die publizierte Studienevidenz</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „Studiendauer“ bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Pfizer Pharma GmbH (Seite 45 bzw.131 ff).</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Laufzeiten &gt;1 Jahr bestätigt. Für Alirocumab sind hier insbesondere die Ergebnisse der ODYSSEY LONGTERM-Studie zu beachten (Laufzeit 78 Wochen; siehe auch 3.2) [9]. Zudem zeigen die Studien mit einem Beobachtungszeitraum &gt;12 Monaten für Evolocumab ähnliche und bestätigende Ergebnisse [13]. Daher halten wir das durch das IQWiG genannte Argument der unzureichenden Studiendauer für einen fehlenden Beleg des Zusatznutzens für Alirocumab nicht nachvollziehbar. Diese Einschätzung trifft auf die Argumentation des IQWiG für alle Anwendungsgebiete A-C zu.</p> <p><b>Definition der Statintoleranz</b></p> <p>Das IQWiG wertet die durch das Pharmazeutische Unternehmen herangezogenen Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie ab und begründet dies damit, dass die Definition der Statintoleranz ungeeignet sei, da PatientInnen zum Teil wieder einer Be-</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Statinintoleranz</u>“ auf Seite 59 bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlung mit einem Statin (Atorvastatin) zugeordnet wurden. Die Ergebnisse des damit gemeinten „Rechallenge-Arms“ der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie spiegeln die Komplexität und Unsicherheit der Statinintoleranz in der klinischen Realität wider. Andere bestätigende Studienergebnisse bezüglich der Statinintoleranz zeigten, dass bei PatientInnen, die ebenfalls als „statinintolerant“ eingestuft wurden, eine geblindete Wiederaufnahme mit einem Statin gleiche Unverträglichkeitsraten aufwies wie eine Placebo-Therapie [14]. In diesem Zusammenhang möchten wir die ODYSSEY ALTERNATIVE Studie und die Einschätzung des IQWiG differenziert betrachten:</p> <p>Die ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie untersuchte doppelblind den Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei PatientInnen mit einer Statinintoleranz. Das IQWiG stellt fest, dass die Definition einer Statin-Intoleranz „<i>offenbar ungeeignet</i>“ gewesen sei, „<i>da die Patienten zum Teil einer Behandlung mit einem Statin zugeordnet</i></p>	



Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden“ und die Abbruchraten aufgrund von UE zwischen dem E-zetimib- und Atorvastatin-Arm vergleichbar waren.</p> <p>Diese Beurteilung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Klinische „Unverträglichkeiten“ von Medikamenten ist ein klinisch sehr schwierig zu definierendes Phänomen, für die Versorgungsforschung und einen eventuellen Zusatznutzen jedoch sehr relevant. Diese Diskussion wurde bei neuen Diabetes-Medikamenten bereits bei dem Begriff „Metformin-Unverträglichkeit“ intensiv mit dem IQWiG und dem G-BA bei verschiedenen Anhörungen diskutiert. Es wird darauf hingewiesen, dass in dieser Situation das IQWiG die Erwartung an pharmazeutische Unternehmen formuliert hat, Studien zu „Unverträglichkeits-Themen“ vorzulegen. Diesem kommt das pharmazeutische Unternehmen für Alirocumab mit der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie nun nach. Wir halten diese Studie in Bezug auf das vom IQWiG bei Zusatznutzenbewertungen gewünschte Thema „Unverträglichkeit“ für klinisch sehr relevant. Es</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde eine überprüfbare Definition der Statin-Intoleranz gewählt, die derzeit dem „medizinischen Standard“ entspricht und in verschiedenen nationalen und internationalen Positions-Papieren von medizinischen Fachgesellschaften definiert wurde [8, 15, 16]. Die Randomisierung in drei Gruppen einschließlich Atorvastatin ist eine besondere Stärke der Studie. Die Verträglichkeit von Atorvastatin für einen Teil der PatientInnen zeigt, dass eine sorgfältige klinische Diagnose-Stellung von Statin-assoziierten Muskelschmerzen erforderlich ist wie kürzlich im Detail ausgeführt wurde [8]. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie ist die Verträglichkeit von Alirocumab in dem sehr selektionierten und komplexen Patientenkollektiv mit Statinunverträglichkeit. Dieses Studienergebnis bestätigt sich in unserer praktischen Anwendung von Alirocumab bei PatientInnen mit Statin- und häufig auch anderen begleitenden Arzneimittelunverträglichkeiten.</p> <p>Aus diesen Gründen halten wir die Einschätzung des IQWiG, die</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie als „<i>nicht relevant</i>“ für die Bewertung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet B einzustufen, als unzutreffend.</p> <p><b>Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet C</b></p> <p>Die ODYSSEY ESCAPE-Studie untersucht den LDL-C senkenden Effekt und die Verträglichkeit von Alirocumab bei Patienten, die bereits regelmäßig durch eine LDL-C-Apherese behandelt werden. Das IQWiG stellt fest, dass die Studie zu kurz sei und daher für die Bewertung des Zusatznutzens „<i>auch bei Vorliegen von Ergebnissen nicht relevant</i>“ wäre.</p> <p>Dieser Einschätzung wird widersprochen. Diese Studie ist von hoher Bedeutung für die Versorgungsrelevanz dieses neuen Therapieprinzips. Die Apherese-Behandlung senkt die LDL-C-Spiegel deutlich, ist allerdings eine teure und für den/die PatientInnen durch</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Studiendauer (ESCAPE)</u>“ auf Seite 55 bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Notwendigkeit regelmäßiger, langwieriger Behandlungen eine belastende und sehr zeitaufwendige, sowie invasive Therapie. Die häufigen großlumigen venösen Punktionen, der Zeitaufwand der Apherese zur Kernarbeitszeit der Betroffenen und die Belastung des extra-korporalen Verfahrens stellen hochgradige Einschränkungen der Lebensqualität der PatientInnen dar. Das klinisch wichtige Konzept der ODYSSEY ESCAPE- Studie wird die versorgungsrelevante Frage beantworten, ob PatientInnen, die diese Therapie durchführen müssen, durch Alirocumab seltener oder potentiell gar nicht mehr durch eine LDL-C-Apherese behandelt werden müssen. Dies ist weltweit die erste Studie, die diese Fragestellung untersucht. Die Studie ist auch für die Beurteilung eines für den Betroffenen versorgungsrelevanten Zusatznutzen wertvoll. Daher ist die Schlussfolgerung, dass die Studie für die Zusatznutzenbewertung unabhängig vom Ergebnis nicht herangezogen werden könne, nicht nachvollziehbar. Aufgrund der dargestellten hohen Bedeutung der ODYSSEY ESCAPE-Studie für das Anwendungsgebiet C empfeh-</p>	<p>Der Unternehmer hat - bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Er-</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>len wir dringend eine erneute Bewertung des Zusatznutzens in diesem speziellen Anwendungsgebiet nach Vorliegen der Ergebnisse.</p> <p>Im Zusammenhang mit der Methodenkritik an der jetzigen frühen Nutzenbewertung sei auch auf die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) zum Methodenpapier 4.1 des IQWiG aus dem Jahr 2013 (<a href="http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf">http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf</a>) sowie auf die Stellungnahme der AWMF zum Verfahren der Frühen Nutzenbewertung vom 10. 2. 2015 hingewiesen.</p>	<p>kenntnisse - die Möglichkeit, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung zu stellen (5. Kapitel § 14 Verfo).</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4 <u>Bewertung des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Im Rahmen der Bewertung der derzeitigen Studienlage und des Zusatznutzens sollten folgende Fragestellungen diskutiert und bewertet werden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Stellenwert von LDL-C als Therapieziel;</li><li>b) Verträglichkeit und Sicherheit einer Alirocumab-basierten PCSK9-Hemmung;</li><li>c) die Reduktion klinischer Ereignisse durch PCSK-9-Hemmung mit Alirocumab.</li></ul> <p><i>Ad a: Kann LDL-Cholesterin als Therapieziel gewertet werden?</i></p> <p>Wie in der Einleitung dargelegt, besteht eine unumstrittene Assoziation zwischen LDL-C-Konzentration und zukünftigen, inzidenten</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiovaskulären Ereignissen. Eine Vielzahl epidemiologischer Populationsstudien hat diesen Zusammenhang eindeutig belegt [1, 2]. Unterstützt wird die kausale Bedeutung des LDL-C für das Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse durch die Beobachtung, dass genetische Variationen, welche die Ausprägung der Serumkonzentration zu einem gewissen Prozentsatz beeinflussen, direkt mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind [17, 18]. Diese Beobachtung trifft insbesondere auf die genetischen Mutationen zu, welche für die Ausprägung der seltenen familiären monogenetischen Hypercholesterinämie verantwortlich sind. Die Mutation selbst ist mit stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen wie auch mit dem zukünftigen Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [19].</p> <p>Eine Beeinflussung des LDL-C-Spiegels mittels Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) führt zur Senkung der kardiovaskulären Morta-</p>	<p>Inwieweit verwendete Surrogat-Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen, ist u.a. abhängig von der Definition, Operationalisierung und Validität der jeweils zugrunde liegenden Methodik. Es ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – diese Parameter Aussagen zulassen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht ausreichend belegt, inwieweit sich eine LDL-C-Änderung auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der Studie COMBO II) <u>spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</u></p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lität [20]. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wird ebenso durch LDL-C senkende Maßnahmen erreicht, die nicht auf einer Statintherapie beruhen [21]. Es existieren auch gegenteilige Studien, die trotz LDL-C senkender Interventionen keine Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erzielen. Bei diesen therapeutischen Ansätzen, z.B. mit dem Cholesterinester-Transportprotein Inhibitor Torcetrapib (ILLUMINATE Studie, 25% LDL-C-Senkung) [22] oder mit einer Kombination aus Niacin und Laropiprant (HPS2-THRIVE Studie, 16 % LDL-C-Senkung) [23], die primär darauf zielen, das HDL-Cholesterin zu erhöhen, ist jedoch eine Senkung des LDL-Cholesterins nicht durch eine vermehrte Aufnahme via des LDL-C-Rezeptors in die Leber bedingt, wie es bei Statinen und PCSK-9-Inhibitoren der Fall ist.</p> <p><i>Ad b Wie verträglich sind PCSK-9 Inhibitoren</i></p> <p>Die Verträglichkeit von Alirocumab steht aufgrund der teilweise sehr starken Senkung des LDL-Cholesterins besonders im Zentrum der</p>	



Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beobachtungen. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien nicht übermäßig registriert und unterschieden sich lediglich im Auftreten von Muskelschmerzen, wenn auch insgesamt in geringer Rate, statistisch von der Placebogruppe (5,4 vs. 2,9; <math>p=0,006</math>) [9]. Seltene Ereignisse des neurologisch-kognitiven Formenkreises wurden in einzelnen Studien beobachtet, allerdings wurden in den bisherigen Alirocumab-Studien keine spezifischen kognitiven Tests durchgeführt. Die kognitive Funktion steht aktuell unter besonderer Beobachtung. Bezüglich des langfristigen Risikos müssen für eine endgültige Bewertung die Ergebnisse der ODYSSEY Outcomes- Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 64 Monaten abgewartet werden [10]. Die entscheidenden Informationen bezüglich Sicherheit können nur nach einer angemessenen längeren Beobachtungsphase erhalten werden. Dies ist insofern von Relevanz, als aufgrund der LDL-C senkenden Potenz die Alirocumab Behandlung bei einzelnen PatientInnen zu sehr niedrigen LDL-C-Serumkonzentrationen führen kann. Nach den bisher</p>	<p>Zusammengenommen zeigten sich in der bewerteten Studie COMBO II keine Vor- oder Nachteile von Alirocumab gegenüber Ezetimib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „SUE“ bzw. „Therapieabbrüche aufgrund von UE“.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Verfügung stehenden Informationen gibt es kein spezifisches Sicherheitssignal in dieser Patientengruppe, die LDL-C Werte unter 25 mg/dl aufweist. Substudien haben insbesondere keinen negativen Effekt auf Hormonsynthese oder kognitive Fähigkeiten aufgezeigt. Selbstverständlich liegen diesbezüglich nur Aussagen für einen begrenzten Beobachtungszeitraum vor, auch hier sind die Sicherheitsdaten der großen ODYSSEY Outcomes- Studie für eine klinische Beurteilung notwendig. Von Interesse ist jedoch, dass die Mutationsträger, welche mit einer nahezu vollständigen Ausschaltung des PCSK-9 Gens und somit lebenslangen LDL-C Werten unter 20 mg/dl einhergehen, keine neurologischen oder kognitiven Auffälligkeiten aufweisen.</p> <p><i>Ad c Ist Alirocumab mit verringertem kardiovaskulärem Risiko und Mortalität assoziiert?</i></p> <p>Der IQWiG Bericht diskutiert die Hinweise auf eine mit der zusätzlichen Gabe von Alirocumab einhergehende Reduktion der kardi-</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ovaskulären Ereignisse nicht. Diese ergeben sich aus einer post hoc-Analyse der doppelblinden ODYSSEY LONG TERM- Studie über eine Beobachtungszeitraum von 78 Wochen (1.7% vs. 3.3%; <math>P=0.02</math>)[9], sowie aus einer Metaanalyse, die Daten zu Alirocumab und zu dem weiteren PCSK9-Inhibitor Evolocumab von insgesamt 10159 PatientInnen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 45 Wochen analysiert hat [11]. In dieser Metaanalyse zeigte sich unter der Therapie mit Alirocumab bzw. Evolocumab eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (odds ratio [OR], 0.45 [CI, 0.23 to 0.86]; <math>P= 0.015</math>) und der Rate von Myokardinfarkten (OR, 0.49 [CI, 0.26 to 0.93]; <math>P= 0.030</math>), sowie ein Trend zu einer geringeren kardiovaskulären Mortalität (OR, 0.50 [CI, 0.23 to 1.10]; <math>P= 0.084</math>).</p>	<p>In der Studie COMBO II konnten für die Endpunkte „Mortalität“ und „Morbidität (Kardiovaskuläre Ereignisse)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede von Alirocumab gegenüber Ezetimib festgestellt werden. Die Studie COMBO II war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4.1. <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse einen deutlichen, über die existierenden Medikamente hinaus bestehenden Nutzen von Alirocumab für das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung erkennen. Ebenso wird der Prozentsatz derjenigen PatientInnen erhöht, welche den gemäß Leitlinien erforderlichen Grenzwert von LDL-Cholesterin (&lt;70 mg/dl bei sehr hohem oder &lt;100 mg/dl bei hohem kardiovaskulären Risiko) erreichen.</p> <p>Inwieweit zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bzw. die Mortalität reduziert werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig beurteilt werden. Es bestehen erste indirekte Hinweise, dass die zusätzlich Gabe von Alirocumab inzidente kardiovaskuläre Ereignisse verringert. Um diese Fragestellung jedoch verlässlich beantworten zu können, müssen die derzeit noch nicht abgeschlossenen prospektiven Endpunktstudien abgewartet werden.</p>	<p>Zusammengenommen ergab sich in allen betrachteten Patientengruppen kein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel Alirocumab gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Detaillierte Ausführungen zu den Gründen des Heranziehens bzw. Ausschlusses der vorgelegten Studien in den Patientenpopulation a) bis c) können Sie der Antwort zu der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH auf Seite 132ff. entnehmen.</p> <p>Der Unternehmer hat - bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse - die Möglichkeit, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung zu stellen (5. Kapitel § 14 VerfO).</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus ärztlicher Sicht besteht für Alirocumab daher derzeit bei denjenigen PatientInnen eine Therapieoption, die aufgrund sehr hoher LDL-C Werte derzeit medikamentös nicht ausreichend behandelbar sind. Dies trifft vorwiegend auf PatientInnen mit einer autosomal-dominant vererbten Störung des Lipidstoffwechsels zu. Diese PatientInnen leiden - beginnend in der Kindheit- an einer ausgeprägten Erhöhung des LDL-Cholesterins, welches zu einer frühen Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen führt [19]. Diese PatientInnen müssen häufig einer Lipoprotein-Apherese zugeführt werden. Weiterhin besteht - analog zu der Patientenauswahl für eine Lipoprotein-Apherese – ein akuter Bedarf für <u>selektionierte PatientInnen, die trotz einer maximal verträglichen Lipid-senkenden Therapie die Zielwerte (&lt;70 mg/dl bei PatientInnen mit sehr hohem und &lt;100 mg/dl bei PatientInnen mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nicht erreichen.</u> Hierzu gehören zum Beispiel Hochrisiko-Patienten mit hohem LDL-C, deren Statin-Dosis trotz sorgfältiger ärztlicher</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bemühungen durch Statin-assoziierte Muskelbeschwerden oder anderen Kontraindikationen limitiert ist. Eine ausreichende LDL-C Senkung mit maximal dosierten Statinen und Ezetimib ist in den genannten Patientengruppen in vielen Fällen nicht erreichbar. Auch hier steht dann nur noch das belastende extrakorporale Verfahren der Lipoprotein-Apherese zur Verfügung.</p> <p>Alirocumab und die Klasse der PCSK-9 Inhibitoren bietet somit eine neue und sichere Alternative zur Senkung des LDL-Cholesterins jenseits der gegenwärtigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Vermutlich wird dieses Therapieprinzip auch zu einer Reduktion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität führen. Derzeit bietet Alirocumab eine Option, PatientInnen in den therapeutisch notwendigen LDL-C-Bereich zu führen, bei denen dies bisher aufgrund extrem hoher LDL-C-Werte medikamentös nicht möglich war.</p> <p>Zur Präzisierung der Patientenpopulation, für die Alirocumab oder</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>andere PCSK9-Inhibitoren als sinnvolle Therapieoption in Frage kommen, werden in der gegenwärtigen Diskussion unterschiedliche LDL-C-Spiegel als Eignungskriterium für eine PCSK9-Therapie diskutiert. Diese LDL-C-Konzentrationen, welche als Ausgangswerte nach ausgeschöpfter Lipid senkender Therapie und vor möglicher PCSK-9 Therapie zu betrachten sind, variieren zwischen 160 mg/dl für PatientInnen mit familiärer Hypercholesterinämie und 130 mg/dl für kardiovaskuläre Risikopatienten. Dies ist ein interessanter Ansatz, dessen zukünftiger Stellenwert unbedingt durch weitere Analysen unterschiedlicher Populations-Datensätze weiter gestärkt werden sollte und nicht als Evidenz gesicherte Richtlinie angesehen werden kann. Bis zur weiteren Klärung und vor allem dem Vorliegen der Endpunktstudien Ende des Jahres sollte der potentielle Einsatz der PCSK-9 Inhibitoren nach konsequenter Ausschöpfung der verfügbaren lipidsenkenden Optionen auch unter Einschätzung des allgemeinen kardiovaskulären Risikos erwogen werden.</p>	

Stellungnehmer:

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der großen laufenden Endpunktstudien zu Evolocumab und Alirocumab liegen aktuell noch nicht vor. Beide große Studien, FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES sind bereits vollständig rekrutiert und definitive Ergebnisse sind in einem absehbaren Zeitraum zu erwarten. Daher empfehlen wir zum jetzigen Zeitpunkt den Einsatz von Alirocumab nur für die genannten hochselektionierten PatientInnen.</p> <p>Wir schlagen weiterhin vor, die endgültige Beurteilung der von der EMA zugelassenen breiten Indikation zum Zeitpunkt des Vorliegens der Ergebnisse der Endpunktstudien der PCSK9-Inhibitoren vorzunehmen und das Verfahren zu diesem Zeitpunkt wieder aufzunehmen.</p>	



## Literaturverzeichnis

- 1 Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8. DOI: 10.1001/jama.1986.03380200061022
- 2 Langsted, A., et al., *Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up*. J Intern Med, 2011. **270**(1): p. 65-75. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
- 3 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials*. Lancet, 2015. **385**(9976): p. 1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- 4 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism*. J Lipid Res, 2009. **50 Suppl**: p. S172-7. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200
- 5 Horton, J.D., J.C. Cohen, and H.H. Hobbs, *Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism*. Trends Biochem Sci, 2007. **32**(2): p. 71-7. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.12.008
- 6 Abifadel, M., et al., *Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia*. Nat Genet, 2003. **34**(2): DOI: p. 154-6. 10.1038/ng1161
- 7 Moriarty, P.M., et al., *Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial*. J Clin Lipidol, 2015. **9**(6): p. 758-69. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
- 8 Laufs, U., et al., *Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(44): p. 748-55. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0748
- 9 Robinson, J.G., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
- 10 Schwartz, G.G., et al., *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial*. Am Heart J, 2014. **168**(5): p. 682-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
- 11 Navarese, E.P., et al., *Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **163**(1): p. 40-51. DOI: 10.7326/M14-2957
- 12 Cannon, C.P., et al., *Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial*. Eur Heart J, 2015. **36**(19): p. 1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028

- 13 Sabatine, M.S., et al., *Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2015. **372**(16): p. 1500-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
- 14 Joy, T.R., G.Y. Zou, and J.L. Mahon, *N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia*. Ann Intern Med, 2014. **161**(7): p. 531-2. DOI: 10.7326/L14-5019-2
- 15 Stroes, E.S., et al., *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management*. Eur Heart J, 2015. **36**(17): p. 1012-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
- 16 Guyton, J.R., et al., *An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update*. J Clin Lipidol, 2014. **8**(3 Suppl): p. S72-81. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.002
- 17 Nordestgaard, B.G. and A. Tybjaerg-Hansen, *Genetic determinants of LDL, lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins and HDL: concordance and discordance with cardiovascular disease risk*. Curr Opin Lipidol, 2011. **22**(2): p. 113-22. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834477d2
- 18 Cohen, J.C., et al., *Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(12): p. 1264-72. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
- 19 Austin, M.A., et al., *Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review*. Am J Epidemiol, 2004. **160**(5): p. 421-9. DOI: 10.1093/aje/kwh237
- 20 Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- 21 Cannon, C.P., et al., *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med, 2015. **372**(25): p. 2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
- 22 Barter, P.J., et al., *Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
- 23 Group, H.T.C., et al., *Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients*. N Engl J Med, 2014. **371**(3): p. 203-12. DOI: 10.1056/NEJMoa1300955

### 7.10 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Datum	7. März 2016
Stellungnahme zu	Alirocumab/Praluent®

Stellungnahme von

**Stellungnahme von**

**Univ.-Prof. Dr. Stefan Lorkowski**

Schatzmeister und Vorstandsmitglied

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Ernährung und

Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD)

Institut für Ernährungswissenschaften

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Dornburger Straße 25

07743 Jena

Telefon +49 (0)3641 9-49710

Telefax +49 (0)3641 9-49712

E-Mail stefan.lorkowski@uni-jena.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx**

Stellvertretender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Facharzt für Innere Medizin - Kardiologie, Internistische Intensivmedizin

Lehrstuhl für Innere Medizin / Kardiologie

Klinikdirektor

Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

Universitätsklinikum Aachen

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen

Pauwelsstraße 30

52074 Aachen

Telefon +49 (0)241 80-89300

Telefax +49 (0)241 80-82545

E-Mail nmarx@ukaachen.de

**Univ.-Prof. Dr. Ralf Kinscherf**

Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Fachanatom

Lehrstuhl Anatomie und Zellbiologie

Stellv. geschäftsführender Institutsdirektor

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Philipps-Universität Marburg

Robert-Koch-Straße 8

35032 Marburg

Telefon +49 (0)6421 286-6245

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Hintergrund</b></p> <p>Am 15. Februar 2016 hat das IQWiG eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Das IQWiG war vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, den Zusatznutzen von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipid-senkenden Medikamenten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zu beurteilen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte der Prüfung die Festlegung dreier zweckmäßiger Vergleichstherapien für Alirocumab in drei Patientenpopulationen entsprechend der Matrix in Tabelle 1 vorangestellt.</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 1:</b> Vergleichstherapien für Alirocumab		
<b>Fragestellung</b>	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>Patientenpopulation</b>
A	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine in Frage kommen
B	Anderer Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	Patienten mit bestehender vaskulärer Erkrankung oder hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) für die Statine aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommen
C	LDL-Apherese, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, als <i>ultima ratio</i> bei therapierefraktären Verläufen
<p>Die Bewertung durch das IQWiG erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden lediglich randomisierte klinische Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr herangezogen (IQWiG-Bericht 362, Alirocumab, Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, vom 11.02.2016).</p>		

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier identifizierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab als nicht relevant. Im Wesentlichen werden vom IQWiG die folgenden drei Gründe für diese Einschätzung genannt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zu kurze Studiendauer</li> <li>2. Falsche Population</li> <li>3. Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie</li> </ol> <p><b>2. Stellungnahme</b></p> <p>Die Hemmung von PCSK9 mit monoklonalen Antikörpern ist ein innovativer, biotechnologischer und vor allem auch sicherer Ansatz zur Senkung des LDL-Cholesterins mit heute unermesslichem Potential zur Bekämpfung von Atherosklerose und deren klinischen Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Absehbar wird dieses Behandlungsprinzip in kurzer Zeit die heutigen Algorithmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verändern, viele bislang ungelöste therapeutische Probleme lösen und damit zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen.<sup>1,2</sup></p> <p>Die Entdeckung von PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors<sup>3</sup> und dessen Nutzung als therapeutische Zielstruktur<sup>4,5</sup> ist ein herausstechendes Beispiel für zielgerichtete, translationale Forschung und Ent-</p>	<p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Alirocumab legte der pharmazeutische Unternehmer mehrere Studien zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen vor. Die Bewertung der Studien ergab, dass nicht alle vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V herangezogen werden können.</p> <p>Für die <u>Patientenpopulation a</u>) „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, für die Statine infrage kommen“ hat der pharmazeutische Unternehmer 8 Studien (FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, LONG TERM, OPTIONS I, OPTIONS II), für die Ableitung eines Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel herangezogen. Darüber hinaus wird im Dossier eine weitere Studie (CHOICE I) ergänzend dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da bis zur Dossiereinreichung kein finaler Studienbericht vorlag.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wicklung im Bereich der Lebenswissenschaften, wie sie von Förderinstitutionen in Deutschland, Europa und weltweit nachgefragt und zu Recht mit beträchtlichen Summen auch aus öffentlichen Mitteln unterstützt wird. Diese Investitionen sind von der Erwartung getragen, Forschungsergebnisse möglichst schnell in der Praxis und somit zum Nutzen der Gesellschaft anzuwenden. Der Gemeinsame Bundesausschuss und das IQWiG stehen gegenüber der Öffentlichkeit in der Verantwortung, eine zeitgemäße medizinische Versorgung und Anwendung medizinischer Innovationen in der Praxis und damit die Wahrung der Interessen der Kranken sicherzustellen.</p> <p>Wir meinen, dass die vorliegende Nutzenbewertung das Wirkpotential des monoklonalen Antikörpers Alirocumab und die zu dieser Substanz bereits heute verfügbare, wissenschaftliche Evidenz<sup>4</sup> weder annähernd noch ausreichend würdigt. Vielmehr schließt sie formalisierend den überwiegenden Teil des Entwicklungsprogramms von Alirocumab aus, indem sie keine einzige von bisher insgesamt 9 als Originalarbeiten<sup>6-14</sup> und drei als Kongressbeiträge<sup>15-17</sup> veröffentlichte Studien materiell beurteilt.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass die therapeutische Hemmung von PCSK9 wirksamer als alle bisherigen Ansätze zur Senkung des LDL-Cholesterins ist.<sup>4,5</sup> Es liegen umfangreiche Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit der beiden am deutschen Markt befindlichen monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab vor, so dass eine Abwägung von Zusatznutzen und Risiken, auch im Vergleich zur festgelegten Ver-</p>	<p>Insgesamt konnte von diesen insgesamt 9 Studien nur die Studie COMBO II für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Für die Patientenpopulation a) ist die Voraussetzung für eine Anwendung von Alirocumab das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte unter maximal verträglicher Statintherapie. Dieses Kriterium wurde jedoch nur bei 2 Studien zum Großteil erfüllt (FH I, FH II), bei denen über 80 % der Patienten mit der maximal verträglichen Statintherapie vorbehandelt wurden. Bei den anderen 7 Studien wurden die Patienten mit einer teilweise gegenüber der max. zugelassenen Dosierung deutlich reduzierten Statindosis behandelt. Dabei wurden in einigen Studienprotokollen die Grenzwerte für die jeweiligen Statine <i>a priori</i> festgelegt, die zum Teil deutlich von der jeweiligen Maximaldosis gemäß Fachinformation abwichen. Zudem konnten auch Patienten eingeschlossen werden, für die im Ermessen des Prüfarztes deutlich reduzierte Statindosen angezeigt waren. Die Gründe für diese Abweichungen wurden in Erfassungsbögen (Case Report Form) dokumentiert, weitgehend waren hierfür z. B. unerwünschte Ereignisse (UE) bei höherer Dosierung, Begleitmedikationen oder Störungen wie z. B. gestörte Glukosetoleranz bzw. erhöhte Nüchtern glukosewerte ausschlaggebend. Darüber hinaus wurden fortgeschrittenes Alter, niedriger Body-Mass-Index (BMI), regionale Verschreibungspraxis oder lokale Verschreibungsvorschriften als Kriterien für eine reduzierte Statindosis angegeben, jedoch ist weder im Dossier noch im Studienprotokoll dargelegt, vor welchem Hintergrund diese Kriterien eine Reduktion der Dosis erfordern.</p> <p>Weiterhin war für diese Patientenpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Jedoch wurden die Patienten in den Studien</p>



Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichstherapie, – zumindest für Personen mit sehr hohem Risiko – möglich und Aufgabe einer Dossierbewertung gewesen wäre.<sup>8,18</sup> Daneben ist bekannt, dass die Kosten der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren hoch sind und sie damit aus unserer Sicht für Patienten mit allerhöchstem kardiovaskulärem Risiko und/oder ansonsten mit bisher verfügbaren Mitteln nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie reserviert bleiben sollte. Von einer wirklich fundierten, realitätsnahen Nutzenbewertung hätten wir uns konstruktive Überlegungen für die Anwendung von Alirocumab in der Praxis versprochen. Stattdessen wird die Beurteilung von Alirocumab auf die sehr enttäuschende Aussage eingeschränkt, die Wirkung von Alirocumab auf LDL-Cholesterin lasse sich in Studien von weniger als einem Jahr Dauer nicht hinreichend beurteilen. Diese Aussage ist jedoch falsch.</p> <p>Die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmen Sanofi-Aventis durchgeführten Studie ODYSSEY OUTCOMES mit Alirocumab werden voraussichtlich 2017 verfügbar sein. Angesichts der bereits in Form von Originalarbeiten und Kongressbeiträgen publizierten Ergebnisse von ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY ALTERNATIVE, ODYSSEY MONO, ODYSSEY OPTIONS I und ODYSSEY OPTIONS II<sup>6-17</sup> und des engen ausreichend belegten Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Regulation des LDL-Rezeptors und der Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse<sup>19,20</sup> wird mit ODYSSEY OUTCOMES der Effekt von Alirocumab auf die Reduktion klinischer Ereignisse bestätigt und quantifi-</p>	<p>FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, LONG TERM und CHOICE I entweder mit Alirocumab bzw. im Kontrollarm mit Placebo behandelt, sodass die Patienten im Kontrollarm keine weitere lipidsenkende Therapie – außer der unveränderbaren Fortführung der Therapie mit einem Statin – erhielten. Dies entspricht jedoch nicht der Vorgabe, die Patienten mit der maximal tolerierten medikamentösen Therapie zur Lipidsenkung zu behandeln. In den Studien HIGH FH und LONG TERM wurden nur etwa 26 % bzw. 30 % der Patienten zusätzlich zu Statinen (Atorvastatin, Simvastatin oder Rasuvastatin) mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt. Da ein Großteil der Patienten, im Vergleichsarm die LDL-C-Zielwerte nicht erreichte, jedoch auch teilweise keine weiteren Lipidsenker erhielt, kann insgesamt nicht beurteilt werden, ob diese Patienten tatsächlich eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie erhielten. Da in diesen Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht adäquat umgesetzt wurde, konnten diese auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In die Studien OPTIONS I und OPTIONS II wurden Patienten eingeschlossen, die eine Basisdosis von 20 mg bzw. 40 mg Atorvastatin (OPTIONS I) und 10 mg bzw. 20 mg Rosuvastatin (OPTIONS II) erhielten. Für die Studien wurden die Patienten dann folgendermaßen randomisiert: Alirocumab + Basisstatindosis, Ezetimib + Basisstatindosis, Verdopplung der Statindosis, Wechsel auf Rosuvastatin (OPTIONS I, nur Patienten mit 40 mg Atorvastatin-Dosis). Da hier die Statindosis nicht an die individuellen Erfordernisse der einzelnen Patienten angepasst wurde, um eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung zu ermöglichen, sondern statisch festgelegt wurde, entsprach dieses Vorgehen nicht der Versorgungsrealität und nicht der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weiterhin erhielten</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ziert werden. An der ODYSSEY OUTCOMES-Studie nehmen etwa 18 000 Patienten teil, die innerhalb von 1 bis 12 Monaten vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt oder eine instabile <i>Angina pectoris</i> erlitten haben und unter 40 mg/d oder 80 mg/d Atorvastatin, 20 mg/d oder 40 mg/d Rosuvastatin oder der maximal tolerierten und zulässigen Dosis einer dieser beiden Medikamente mindestens eines der folgenden Kriterien aufwiesen: LDL-Cholesterin <math>\geq 70</math> mg/dL, Nicht-HDL-Cholesterin <math>\geq 100</math> mg/dL oder Apolipoprotein B <math>\geq 80</math> mg/dL. Der primäre Endpunkt besteht aus der Kombination von erstem Auftreten kardiovaskulärem Tod, akutem Myokardinfarkt, <i>Angina pectoris</i> oder ischämischem Schlaganfall.<sup>21</sup></p>	<p>die Patienten im Ezetimib-Arm der beiden Studien OPTIONS I und OPTIONS II zusätzlich zu Statinen eskalierend Ezetimib, jedoch wurden auch diese Patienten teilweise nicht mit der Statin-Maximaldosis behandelt und eine Anpassung dieser Dosis war während Studiendauer nicht möglich. Aus diesem Grund ist auch bei diesen Studien die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet. Darüber hinaus wird in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p>Bei der Studie COMBO II handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie, die in Studienzentren in Kanada, Dänemark, Frankreich, Ungarn, Israel, Russland, Südafrika, Südkorea, USA und Ukraine durchgeführt wurde. Es wurden 720 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte 4 Wochen vor Screening mit der maximalen tolerierten Statindosis nicht adäquat kontrolliert werden konnte, eingeschlossen. Wie auch in den Studien OPTIONS I und OPTIONS II bekamen die Patienten sowohl vor als auch während der Studie eine Basisstatindosis, welche in der Studie selbst nicht angepasst werden durfte und teilweise deutlich geringer war als die in den Fachinformationen angegebene maximale Statindosis. Zusätzlich zu der Basisstatindosis erhielten die Patienten entweder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg<sup>43</sup>) oder 10 mg Ezetimib in einer 2:1 Randomisierung. Das Verzerrungspotential auf Studienebene kann als gering angesehen werden. Die Dauer der COMBO II Studie betrug 104 Wochen</p>

<sup>43</sup> Falls der LDL-C-Zielwert von  $\leq 70$  mg/dl in Woche 8 nicht erreicht wurde, konnte die Dosis von Alirocumab in Woche 12 auf 150 mg verblindet erhöht werden.

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer stellt jedoch die Daten zu Woche 52 für die a priori definierten Endpunkte „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (EQ-5D)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ dar.</p> <p>Wie bereits beschrieben, lagen die gegebenen Statindosen (20 mg oder 40 mg Rosuvastatin, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin, 80 mg Simvastatin) in der Studie COMBO II teilweise deutlich unterhalb der in den Fachinformationen angegebenen maximalen Statindosen. Den Unterlagen des Dossiers war jedoch nicht zu entnehmen, aus welchen Gründen die Patienten eine geringere Statindosis erhielten. Das Vorgehen in der Studie kann daher – wie auch bei den Studien OPTIONS I und OPTIONS II – nicht als maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung betrachtet werden. Aus diesem Grund kann nicht das gesamte Patientenkollektiv der Studie COMBO II für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Subpopulation aus dieser Studie vor, welche sowohl mit der maximalen zulässigen Statindosis vorbehandelt wurde sowie nachfolgend in der Studie die maximale Statindosis und zusätzlich Alirocumab bzw. im Vergleichsarm zusätzlich 10 mg Ezetimib erhalten hat. Die maximale Statindosis wurde dabei angegeben als: 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin oder ein Statin in einer niedrigen Dosierung, wenn vom Arzt für diese Patienten der Grund „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen vermerkt wurde<sup>44</sup>.</p>

<sup>44</sup> Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus den nachgereichten Daten ist ableitbar, dass nur etwa 8% der gesamten Studienpopulation eine geringere Statindosis mit dem Vermerk „Muscle symptoms and/or increase CPK“ im Datenerfassungsbogen erhalten hat. Bei einem Großteil der Studienpopulation der Studie COMBO II wurde somit nicht dokumentiert, warum diese eine deutlich reduzierte Statindosis erhielten.</p> <p>Die nachbewerteten Daten der Teilpopulation, von der angenommen werden kann, dass sie eine individuelle maximale lipidsenkende Therapie erhalten haben und somit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde, umfassen 172 Patienten im Alirocumab-Arm und 87 Patienten im Ezetimib-Arm (entspricht 36% der gesamten Studienpopulation). Der LDL-C-Ausgangswert lag bei diesen Patienten im Mittel bei 98,8 mg/dl bzw. 102,6 mg/dl. Die Daten wurden zum Zeitpunkt 52 Wochen ausgewertet. Zur gesamten Studiendauer von 104 Wochen wurden auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.</p> <p>Zusammengenommen zeigten sich nach Bewertung der beschriebenen Teilpopulation der Studie COMBO II keine Vorteile von Alirocumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a). Ein Zusatznutzen von Alirocumab gegenüber Ezetimib bei Patienten, für die Statine infrage kommen, ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die <u>Patientenpopulation b)</u> „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt“ werden im Dossier zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die Studie ALTER-</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NATIVE und CHOICE II. Beide Studien können jedoch aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden:</p> <p>In die Studie ALTERNATIVE wurden Patienten mit einer Statintoleranz und einem moderaten bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingeschlossen und während der 24-wöchigen Behandlungsdauer zusätzlich zu einer Diät mit einer lipidsenkenden Therapie (ohne Statine bzw. Ezetimib) mit Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>45</sup>, Ezetimib (10 mg) oder Atorvastatin (20 mg) behandelt. An die Studie schloss sich entweder eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase an oder es erfolgte eine offene, einarmige Extensionsphase mit einer geplanten Dauer von über 3 Jahren, welche noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>Bei der Patientenpopulation b) soll es sich gemäß Zulassung um solche Patienten handeln, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.</p> <p>Dabei gilt laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Patient als statinintolerant, wenn er ein Statin in der niedrigsten Dosis<sup>46</sup> und ein anderes Statin unabhängig von der Dosis aufgrund von skeletomuskulären Symptomen, die nicht auf eine körperliche Belastung oder ein Trauma zurückzuführen waren, nicht verträgt. Obwohl die eingeschlossenen Patienten als statinintolerant galten, wurde ein Teil der Patienten in der Studie ALTERNATIVE mit 20 mg Atorvastatin behandelt. Da sich in diesem Therapiearm keine erhöhte Abbruchrate</p>

<sup>45</sup> Wenn die Patienten in Woche 8 ihre LDL-C-Werte nicht erreichten, konnte die Dosierung von Alirocumab ab Woche 12 von 75 mg auf 150 mg erhöht werden.

<sup>46</sup> Niedrigste Statin-Dosen: 5 mg Rosuvastatin, 10 mg Atorvastatin, 10 mg Simvastatin, 20 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin, 40 mg Fluvastatin oder 2 mg Pitavastatin (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 57).

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte und auch keine ausreichende Dokumentation der Statintoleranz (z. B. durch Parameter wie Creatinkinase-Aktivität) der Patienten erfolgte bzw. diese Daten nicht im Dossier vorlagen, kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass diese Studienpopulation der zuvor definierten Patientenpopulation b) entspricht. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen.</p> <p>In der Studie CHOICE II wurden Patienten untersucht, die ein moderates bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen und die nicht mit Statinen sondern mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Laut dem pharmazeutischen Unternehmer handelte es sich bei 90 % der Patienten um Patienten mit einer festgestellten Statintoleranz. Zusätzlich zu einer Diät und bei einem Teil der Patienten außerdem zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Therapie (Ezetimib oder Fenofibrat als Monotherapie)<sup>47</sup> erhielten die Patienten über einer Behandlungsdauer von 24 Wochen entweder Placebo oder Alirocumab (75 mg bzw. 150 mg)<sup>5</sup>. Anschließend folgte eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase bzw. eine freiwillige Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren. Da die Studie CHOICE II zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht abgeschlossen war, legt der pharmazeutische Unternehmer für die in Betracht kommenden Patienten mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor.</p> <p>Insgesamt kann weder die Studie ALTERNATIVE noch die Studie</p>

<sup>47</sup> Diese lipidmodifizierende Therapie (LMT) wurde während des Screenings und des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht angepasst, außer bei außergewöhnlichen Umständen (siehe Dossier: Modul 4B, Seite 175).

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CHOICE II für die Nutzenbewertung von Alirocumab bei Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens der <u>Patientenpopulation c)</u> „Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind“ identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie ESCAPE als relevant. Die Studie wurde in den USA und in Deutschland durchgeführt und es wurden insgesamt 62 Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie eingeschlossen, die sich regelmäßig alle ein oder zwei Wochen einer LDL-Apherese unterzogen und ggf. zusätzlich mit medikamentöser lipidsenkender Therapie behandelt wurden. Zusätzlich zu einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen lipidsenkenden Therapie wurden 41 Patienten mit 150 mg Alirocumab und LDL-Apherese und 21 Patienten mit Placebo und LDL-Apherese behandelt. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 18 Wochen (gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase oder einer offenen Extensionsphase mit einer Dauer von über 3 Jahren). Die Apherese-Frequenz konnte dabei in beiden Therapiearmen ab Woche 7 in Abhängigkeit vom aktuellen LDL-C Wert reduziert werden.</p> <p>Da die Studie erst nach Dossiereinreichung abgeschlossen war, stellte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der 18-wöchigen Behandlungsphase für die a priori definierten Endpunkte „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“, „Änderung des LDL-C-Wertes“, „Anzahl</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten, die ihre Zielwerte erreichen“, „Lebensqualität (W-BQ22)“ und „Unerwünschte Ereignisse“ im Stellungnahmeverfahren vor<sup>48</sup>.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE war die „Reduktion der LDL-Apherese Frequenz“. Diese Reduktion war möglich, wenn eine LDL-C-Senkung von mindestens 30 % in Woche 6 verglichen mit dem Ausgangswert an Tag 1 vorlag.</p> <p>Die LDL-C-Ausgangswerte betragen in der Gesamtpopulation im Mittel 180,7 mg/dl<sup>49</sup>. Das gewählte Kriterium „30%ige LDL-C-Senkung“ ist allein jedoch nicht geeignet, um eine Reduktion der Apherese-Frequenz bzw. ein Aussetzen der Apherese vorzunehmen. Zum einen ist die medizinische Rationale des gewählten Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ nicht nachvollziehbar und wird auch darüber hinaus im Dossier nicht erläutert. Zum anderen führte dieses Kriterium dazu, dass einige Patienten, welche am Tag 1 einen sehr hohen LDL-C-Wert und in Woche 6 einen um 30 % reduzierten LDL-C-Wert aufwiesen, die Apherese-Frequenz reduzieren bzw. aussetzen konnten, obwohl der zu Woche 6 erreichte LDL-C-Wert deutlich über dem vom pU definierten LDL-Zielwert von 70 mg/dl lag bzw. erlaubt die Betrachtung der relativen Senkung des LDL-C-Wertes <i>allein</i> keine Aussage darüber, ob der individuelle LDL-C-Zielwert des jeweiligen Patienten erreicht wurde. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Reduktion der Apherese-Frequenz, und auch insbesondere dessen Auswirkung auf weitere Endpunkte, wie z. B. Unerwünschte Ereignisse, mit einer großen Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus betrifft diese Unsicherheit auch den Endpunkt „zu nied-</p>

<sup>48</sup> In seiner schriftlichen Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der ESCAPE-Studie in Form eines „Key Note Reports“ vor.

<sup>49</sup> Siehe Dossier zu Alirocumab, Modul 4C, Seite 46.



Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>riger LDL-C-Wert (&lt; 25 mg/dl) und danach auftretende UE“, welche in der Studie ESCAPE zusätzlich erhoben wurde, sodass auch dieser Endpunkt nicht bewertbar ist. Des Weiteren ist unklar, ob alle Patienten in der Studie ESCAPE, wie auch zuvor für die Patientenpopulation a) beschrieben, eine maximal tolerierte medikamentöse (Vor-)Therapie zur Lipidsenkung erhielten bzw. es wurde nicht dokumentiert, welche Gründe gegen eine weitere medikamentöse Therapieeskalation bei diesen Patienten sprachen. Da diese Patienten die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte teilweise nicht erreichten, ergeben sich aus diesem Grund für die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung der LDL-Apherese-Frequenz“ – zusätzlich zu den oben genannten – weitere Unsicherheiten.</p> <p>Darüber hinaus wird auch in dieser Patientenpopulation vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen, um die langfristigen Effekte von Alirocumab und einer Reduktion der LDL-C-Apherese-Frequenz auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p>Zusammenfassend kann insbesondere vor dem Hintergrund der Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Kriteriums „30%ige LDL-C-Senkung“ für den Endpunkt „Verringerung der LDL-Apherese Frequenz“, die Studie ESCAPE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Ein Zusatznutzen ist damit für die Patientenpopulation c) nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen der bisher mit PCSK-Antikörpern durchgeführten randomisierten Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang zwischen der durch Alirocumab und Evolocumab bewirkten LDL-Cholesterinsenkung und einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. So ergibt eine post-hoc-Auswertung der ODYSSEY LONG TERM-Studie gute Evidenz für eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse aufgrund der LDL-Cholesterinsenkung durch die Behandlung mit Alirocumab.<sup>8</sup> Erhärtet werden diese Ergebnisse durch die in den Studien OSLER-1 und OSLER-2 mit einem weiteren PCSK9-Antikörper Evolocumab erhaltenen Ergebnisse.<sup>18</sup> Gemäß einer im Studienprotokoll präspezifizierten Analyse, die als Sicherheitsendpunkte adjudiziert wurden, war die Rate der kardiovaskulären Ereignisse nach einem Jahr Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Evolocumab um etwa die Hälfte reduziert (2,18 versus 0,95 Prozent, <i>hazard ratio</i> 0.47, <i>p</i> = 0.003). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Studien mit PCSK9-Antikörpern weist</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Für keine der vorgelegten Studien war eine zu kurze Studiendauer ein <i>alleiniger</i> Ausschlussgrund; jedoch wurde in den Tragenden Gründen darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund einer Dauertherapie in diesem Indikationsgebiet eine längere Studiendauer empfohlen wird, um die langfristigen Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V konnte für die Patientenpopulation a) ausschließlich die Studie COMBO II herangezogen werden. In dieser Studie konnte bzgl. der Endpunkte „Mortalität“ und „Morbidität (Kardiovaskuläre Ereignisse)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede von Alirocumab gegenüber Ezetimib festgestellt werden. Die Studie COMBO II war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ebenfalls auf eine Absenkung der Gesamtmortalität durch die Behandlung mit PCSK9-hemmenden Antikörpern hin.<sup>4</sup></p> <p>Vor diesem Hintergrund halten wir es auch vor Beendigung der Langzeit-Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES aufgrund der Gesamtheit aller Daten zur PCSK9-Hemmung und der gesicherten Kausalität von LDL-Cholesterin für kardiovaskuläre Erkrankungen für ärztlich und ethisch nicht vertretbar, Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, insbesondere auch mit Hinweisen auf das Voranschreiten einer Koronarkrankheit, und/oder klinisch nicht beherrschbarer Hypercholesterinämie trotz Anwendung maximal verträglicher Dosen herkömmlicher Cholesterinsenker diese Therapie vorzuenthalten und werden in dieser Stellungnahme konstruktive Vorschläge für das Vorgehen in der Praxis unterbreiten.</p> <p><b>2.1. Studiendauer von drei bzw. sechs Monaten</b></p> <p>Nach einmaliger Injektion von Alirocumab wird die maximale Absenkung des LDL-Cholesterins abhängig von der Antikörperdosis bereits nach etwa zwei Wochen erreicht.<sup>22</sup> Zur Beurteilung des Effekts von Alirocumab auf das LDL-Cholesterin ist demnach eine Studiendauer von drei oder sechs Monaten völlig ausreichend. Die publizierten Daten über Beobachtungszeiträume von einem Jahr und länger belegen, dass es bei länger durchgeführter Therapie keinerlei Anzeichen des Nachlassens der Wirkung auf LDL-Cholesterin gibt.</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde hat dementsprechend folgerichtig</p>	<p>Bzgl. der Studie ODYSSEY OUTCOMES: Der Unternehmer hat die Möglichkeit - bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse - einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung zu stellen (5. Kapitel § 14 VerfO).</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alirocumab unter anderem auf der Grundlage von Studien mit einer Dauer von weniger als einem Jahr in folgenden Indikationen zugelassen.<sup>6-17</sup></p> <p><i>„Praluent ist zusammen mit einer fettarmen Ernährung auf die folgenden Arten anzuwenden.<sup>23</sup></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>in Kombination mit einem Statin (andere cholesterinsenkende Arzneimittel) oder einem Statin zusammen mit anderen blutfettsenkenden Arzneimitteln bei Patienten, die unzureichend auf die höchste verträgliche Dosis des Statins ansprechen;</i></li> <li>▪ <i>allein oder in Kombination mit anderen blutfettsenkenden Arzneimitteln bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder denen keine Statine gegeben werden dürfen.“</i></li> </ul> <p>Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr und länger liegen vor,<sup>11</sup> wurden aber aus formalen Aspekten vom IQWiG nicht berücksichtigt. Ein Bewertungsprozess, der aus welchen Gründen auch immer, einen wichtigen Teil vorhandener Informationen ausklammert, ist aus unserer Sicht in letzter Konsequenz unvernünftig und unbrauchbar.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG missachtet darüber hinaus das Prinzip des „Rückwirkungsverbots“. Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden zu einem Zeitpunkt geplant und durchgeführt, an dem für die Indikation von der EMA Studiendauern von zwölf Wochen</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Stellungnahme von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zum den Punkten „Falsche Population“ und „Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie“ ab Seite 45.</p> <p>Darüber hinaus wird auf die vorangegangenen Ausführungen zum Thema „Studiendauer“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bis 52 Wochen empfohlen wurden.<sup>24</sup> Die Leitlinie der EMA wurde im Dezember 2013 aktualisiert, ohne die Empfehlungen zur Studiendauer zu revidieren.<sup>25</sup> Das IQWiG macht sich in der eigenen Methodik noch im Jahr 2015 im Hinblick auf die Studiendauer die „indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden“ zu Eigen (<a href="https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf">https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf</a>), die vom IQWiG <i>ad hoc</i> und arbiträr vorgenommene Abweichung hiervon ist nicht hinreichend wissenschaftlich und sachlich begründet.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller durfte bei der Anlage seines Studienprogramms darauf vertrauen, dass eine Studiendauer von drei bzw. sechs Monaten zur Beurteilung der Wirkung auf das LDL-Cholesterin als ausreichend angesehen wird, dies selbst dann, wenn die EMA zwischenzeitlich ihre Empfehlungen geändert hätte oder ändern würde. Er bedarf bei seinem Vorgehen unbedingter Auslegungssicherheit; d.h. die zum Planungszeitpunkt gültigen Vorgaben und Richtlinie waren und sind bindend bis diese geändert werden. Und selbst wenn eine solche Änderung erfolgt wäre, hätte in laufende, bereits abgeschlossene oder publizierte Studien nicht eingegriffen werden dürfen.</p> <p>Entsprechend wurden sowohl Alirocumab als auch Evolocumab sowohl von der EMA als auch der FDA zur Therapie der Hypercholesterinämie zugelassen.</p> <p>Die PCSK9-inhibierenden Antikörper Alirocumab, Evolocumab und Bococizumab weisen einen absolut identischen Wirkmechanismus auf. Für diese drei Substanzen liegen ebenfalls zahlreiche Studien vor, wel-</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che die schnelle und andauernde LDL-Cholesterinsenkung beweisen.<sup>6-17,26</sup> Die beeindruckend große Homogenität der Studienergebnisse mit verschiedenen PCSK9-bindenden Antikörpern stellt eine wichtige externe und unabhängige Validierung der Alirocumab-Studienergebnisse dar.</p> <p>Somit ist zu konstatieren, dass hinsichtlich des Endpunkts LDL-Cholesterinsenkung eine Studiendauer von drei bzw. sechs ausreichend ist.</p> <p><b>2.2. Studienpopulation</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Alirocumab vom 15. Februar 2016 folgt das IQWiG nicht der vom pharmazeutischen Unternehmer gemachten</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant.</p> <p>Inwieweit verwendete Surrogat-Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen, ist u.a. abhängig von der Definition, Operationalisierung und Validität der jeweils zugrunde liegenden Methodik. Es ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – diese Parameter Aussagen zulassen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht ausreichend belegt, inwieweit sich eine LDL-C-Änderung auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der Studie COMBO II) <u>spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</u></p> <p>Siehe Ausführungen zum Punkt „Falsche Population“ auf Seite 45 bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Definition einer maximal zulässigen Statintherapie. Insbesondere für Atorvastatin könne die vom pharmazeutischen Unternehmen „<i>angegebene Dosisspannweite nicht als maximal verträgliche Dosierung angesehen werden, da die zugelassene tägliche Maximaldosis laut Fachinformation ohne Einschränkung 80 mg/Tag beträgt.</i>“ Eine Dosierung von Atorvastatin mit 40 mg/d entspräche somit nur der halben maximal zulässigen Dosis.</p> <p>Es ist grundsätzlich korrekt, dass Atorvastatin mit einer maximal zulässigen Dosierung von 80 mg/d eingesetzt werden kann. Aus fachlicher Sicht ist es dennoch durchaus zulässig, 40-80 mg/d Atorvastatin oder 20-40 mg/d Rosuvastatin als <b>maximal verträgliche</b> Statintherapie zu definieren. Als Rationale hierfür kann die Leitlinie der AAC/AHA herangezogen werden, in der Statindosen, mit denen eine 50%ige LDL-Cholesterinsenkung erreicht wird, als <i>High Intensity</i> Statine klassifiziert werden. Das gilt für Atorvastatin mit (40)-80 mg/d und für Rosuvastatin mit 20-(40) mg/d.<sup>27</sup> Darüber hinaus führt eine weitere Verdopplung der Statindosis nicht zu einer proportionalen LDL-Cholesterinsenkung, sondern lediglich zu einer weiteren LDL-Cholesterinsenkung von etwa 6%.<sup>28</sup> Im Rahmen der STELLAR-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Statindosierungen untersucht worden sind, ergab eine Dosiserhöhung von Atorvastatin von 40 mg/g auf 80 mg/g lediglich eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung von 3,3%.<sup>29</sup> Ein vergleichbarer Effekt von Atorvastatin war auch in der ODYSSEY OPTIONS I-Studie zu beobachten. Eine Verdopplung der Dosis von 40 mg/d auf 80 mg/d Atorvastatin führte hier ebenfalls nur zu einer zusätzlichen</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LDL-Cholesterinsenkung von nur 4,8 %, <sup>13</sup> während die Gabe von Alirocumab zusätzlich zu 40 mg/d Atorvastatin eine Senkung des LDL-Cholesterins von mehr als 50 % bewirkte. <sup>13</sup> Ferner zeigen Subgruppenanalysen der ODYSSEY-Studien, dass der Behandlungseffekt von Alirocumab völlig unabhängig von der Höhe der Statindosis ist.</p> <p>Aufgrund der nur geringen zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung von weniger als 6 %, die durch eine Erhöhung auf die maximal verträgliche Statindosis von 80 mg/d Atorvastatin und 40 mg/d Rosuvastatin erfolgt, kann aus wissenschaftlicher Sicht eine Dosis von 40 mg/d Atorvastatin oder 20 mg/d Rosuvastatin an dieser Stelle mit der maximal zulässigen Statindosis gleichgesetzt werden. Darüber hinaus ist zu konstatieren, dass diese geringe zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung durch das Ausreizen der maximal zulässigen Statindosis auch mit einem deutlichen Anstieg des Risikos von Nebenwirkungen einhergeht.</p> <p>Unabhängig davon ist anzumerken, dass das ODYSSEY-Studienprogramm von der EMA ohne Einschränkungen für die Zulassung und die Definition des Anwendungsgebietes herangezogen wurde. <sup>30</sup> Basierend auf unter anderem diesen Studiendaten wurde Alirocumab von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA am 24. Juli 2015 und von der europäischen Behörde EMA am 23. September 2015 zugelassen.</p> <p><b>2.3. Vergleichstherapie</b></p> <p>Für die Fragestellung A definiert der Gemeinsame Bundesausschuss</p>	



Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximal tolerierte, medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung. Der pharmazeutische Unternehmer dokumentiert den Zusatznutzen von Alirocumab mit mehreren randomisierten Studien (ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY HIGH FH, ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY OPTIONS I und ODYSSEY OPTIONS II), darunter die randomisierte ODYSSEY COMBO II-Studie zum Vergleich von Alirocumab mit Ezetimib, jeweils in Kombination mit Atorvastatin.<sup>11</sup> Die ODYSSEY COMBO II-Studie zeigte, dass Alirocumab in Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und inadäquat eingestelltem LDL-Cholesterin eine signifikant größere Senkung des LDL-Cholesterins als Ezetimib bewirkt.</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei den Patienten im Placebo-Arm eine Optimierung der Therapie nach Studieneinschluss hätte erfolgen müssen. Diese Einschätzung ist jedoch nicht korrekt, da aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine solche Forderung gar nicht hervorgeht. Die Behandlung der Patienten im Rahmen der für die Nutzenbewertung von Alirocumab herangezogenen Studien erfolgte mit der maximal tolerierten Statindosis nach Ermessen des Prüfarztes bzw. mit einer Hochdosis-Statintherapie einer zusätzlichen optionalen und stabil gehaltenen lipidmodifizierenden Therapie bzw. der zusätzlichen Ezetimib-Therapie und der Einhaltung einer entsprechenden Diät gemäß Einschlusskriterium; damit sind alle Voraussetzungen der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt. Im Rahmen des Dossiers wurden alle Studien</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „<u>Falsche zweckmäßige Vergleichstherapie</u>“ auf Seite 45 ff bei Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>metaanalytisch zusammengefasst, so dass sich in diesem Datensatz Patienten mit unterschiedlichsten Therapieregimen befinden, die in der Gesamtheit die zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden.</p> <p>Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib könnten im Rahmen einer optimierten oder maximalen Lipidtherapie theoretisch noch Fibrate und Ionenaustauscherharze eingesetzt werden. Für diese beiden Therapieprinzipien liegen allerdings keine klinischen Studien vor, die nach heutigen Kriterien den klinischen Nutzen ausreichend belegen.</p> <p>Fibrate sind indiziert bei schwerer Hypertriglyzeridämie mit oder ohne niedrigem HDL-Cholesterin; bei gemischter Hyperlipidämie, wenn Statine nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; bei gemischter Hyperlipidämie zusätzlich zu einem Statin, wenn die Triglyzeride oder HDL-Cholesterin nicht ausreichend kontrolliert werden können. Damit verbietet sich der Einsatz eines Fibrats bei Patienten mit isoliert hohem LDL-Cholesterin, der Anwendung für Alirocumab, von vornherein. Es ist folglich nicht gerechtfertigt, Fibrate obligat als Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.</p> <p>Austauscherharze werden in der klinischen Lipidologie heute wegen ihrer erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Patienten kaum akzeptiert und daher auch kaum verschrieben. Der Forderung, Austauscherharze zum obligaten Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen, mangelt es an Bezug zur klinischen Realität. Wir können keinem pharmazeutischen Unternehmer ernsthaft zu einer Studie mit einer Vergleichstherapie raten, die von Fachleuten als</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>historisch und obsolet angesehen wird und <i>de facto</i> bis auf wenige Ausnahmen nicht eingesetzt wird.</p> <p><b>2.4. Alirocumab als Alternative zur LDL-Apherese</b></p> <p>Angesichts der verfügbaren Studienergebnisse liegt es auf der Hand, dass Alirocumab für einige Patienten eine valide Alternative zur LDL-Apherese darstellt. Alirocumab senkt LDL-Cholesterin mindestens genauso wirksam, wenn nicht wirksamer, denn die mittlere, langfristige, relative Absenkung des LDL-Cholesterins unter der HELP-Apheresetherapie beträgt zum Beispiel zwischen 9 und 46 Prozent.<sup>31</sup> Die Behandlung mit Alirocumab vermeidet wahrscheinlich ähnlich wie Evolocumab die zyklischen Anstiege des LDL-Cholesterins, wie sie im Intervall zwischen zwei LDL-Apheresen auftreten.<sup>31</sup> Sie ist auch offenkundig deutlich weniger invasiv und belastend. Im Einklang mit der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015) halten wir die Einleitung einer LDL-Apherese-Behandlung ohne vorherige, „grundsätzlich über zwölf Monate dokumentierte“ Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer weder für genehmigungsfähig noch für <i>lege artis</i>.</p> <p>Schließlich macht die Konsistenz der Wirkung von Alirocumab auf LDL-</p>	<p>Ausführungen zum Umgang mit der Studie ESCAPE in der Patientengruppe c) siehe Antwort zum Punkt „<u>Studiendauer (ESCAPE)</u>“ von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Seite 55ff).</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cholesterin in allen bisher veröffentlichten Studien einen Vergleich zwischen Alirocumab und LDL-Apherese genauso überflüssig wie es eine randomisierte Studie zum Vergleich der Mortalitätsreduktion von zwei verschiedenen Fallschirmsystemen ist,<sup>32</sup> da die Datenlage zum klinischen Nutzen der LDL-Apherese in Anbetracht der vielen randomisierten Studien mit Alirocumab deutlich schlechter ist.</p> <p>Unabhängig von dieser Einschätzung werden zeitnah die Daten aus der derzeit noch nicht beendeten ODYSSEY ESCAPE-Studie vorliegen.<sup>33</sup> Das Design der Studie ODYSSEY ESCAPE ist grundsätzlich geeignet einen patientenrelevanten Zusatznutzen gemäß der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V aufzuzeigen.</p> <p><b>2.5. Bedeutung von LDL-Cholesterin als Surrogat für kardiovaskuläre Endpunkte</b></p> <p>Laut der Dossierbewertung zu Alirocumab vom 15. Februar 2016 wurde die Bewertung durch das IQWiG bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Hierbei wurde lediglich die Zeitspanne, mit der die Veränderung des primären Endpunkts LDL-Cholesterin gegenüber den jeweiligen Vergleichstherapien untersucht wurde, nicht aber der Endpunkt selbst als ungeeignet angesehen. Aus der Nutzenbewertung könnte damit geschlossen werden, dass LDL-Cholesterin einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Damit erkennt das IQWiG zutreffend – wie in der Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a</p>	<p>Der Endpunkt „Änderung des LDL-C-Wertes“ ist ein Surrogatparameter und nicht <i>per se</i> patientenrelevant.</p> <p>Inwieweit verwendete Surrogat-Endpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen, ist u.a. abhängig von der Definition, Operationalisierung und Validität der jeweils zugrunde liegenden Methodik. Es ist im Dossier darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Ver-</p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SGB V vom 10. September 2015 und in der Nutzenbewertung von Evolocumab gemäß §35a SGB V vom 12. Dezember 2015 – die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin nunmehr an.<sup>34</sup> Wie in unserer Stellungnahme vom 6. Oktober 2015 zur Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 dargelegt wurde, begäbe sich das IQWiG auch mit allgemeinen Einwendungen gegen die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in Widerspruch zum breiten internationalen Konsens von Experten, Fachgesellschaften und Behörden. Denn an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse bestehen keine begründbaren Zweifel.</p> <p>Die nachfolgenden Ausführungen wurden bereits in unseren Stellungnahmen vom 6. Oktober 2015 und 5. Januar 2016 ausgeführt:</p> <p>Die Amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) sowie dessen Center for Food Safety and Applied Nutrition sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Senkung und kardiovaskulärer Ereignisse an (<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524.htm</a>)<sup>35,36</sup></p> <p>Die den Standards des Institute of Medicine<sup>37</sup> folgende nordamerikan-</p>	<p>besserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – diese Parameter Aussagen zulassen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht ausreichend belegt, inwieweit sich eine LDL-C-Änderung auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Die statistisch signifikanten Unterschiede der LDL-C-Wert-Reduktion durch die Gabe von Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib (in der Studie COMBO II) <u>spiegeln sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider.</u></p>

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ische „Leitlinie zur Absenkung kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins<sup>27</sup> folgert hierzu: „<i>These studies (...) establish a central, <u>causal</u> role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease</i>“.</p> <p>Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die kohärenten Befunde aus den folgenden unabhängigen Forschungsbereichen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) die Gesamtheit der experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert,<sup>38</sup></li><li>2) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien,<sup>39-41</sup></li><li>3) die multipel nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie),<sup>42-45</sup> und polygenen (polygene Hypercholesterinämie)<sup>46,47</sup> Effektoren des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen;</li><li>4) die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine);<sup>48,49</sup></li><li>5) und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.<sup>40,50</sup></li></ol>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einen überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört und das LDL-Cholesterin ist von Kindheit an deutlich erhöht. Es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.<sup>42-45</sup> Bei unbehandelten Patienten mit homozygoter Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf; Todesfälle in der frühen Kindheit wurden ebenfalls berichtet. Patienten mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben unbehandelt selten das zweite Lebensjahrzehnt.<sup>44,51-54</sup></p> <p>Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen Randomisierung.<sup>55,56</sup> Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>46,47,57,58</sup> Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer im Vergleich zur der allgemeinen Bevölkerung deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.<sup>59</sup></p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher.<sup>19,20,48,60</sup> Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C um 1.0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt.<sup>48</sup> Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangscholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin-Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins durch Aktivierung des LDL-Rezeptors ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.<sup>40,50,61</sup> Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.<sup>62</sup> ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl, dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel, valide ist.</p> <p>Die vor einem Jahrzehnt vom IQWiG formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter End-</p>	



Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>punkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.</i><sup>34</sup> ist damit als wissenschaftlich überholt zu betrachten.<sup>19</sup></p> <p>Gegen die Annahme einer kausalen Rolle der LDL wird mitunter eingewendet, dass mit Hemmstoffen des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) in Endpunktstudien bislang keine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse erzielt wurde, obwohl sie das LDL-Cholesterin absenkten. So wurde die Entwicklung von Torcetrapib im Jahr 2006 eingestellt, nachdem in der Phase-3-Studie ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) Torcetrapib einen signifikanten Anstieg sowohl der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität verursachte (offensichtlicher ein <i>off target effect</i> aufgrund einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems).<sup>63</sup> Die Endpunktstudie Dal-OUTCOMES (600 mg Dalcetrapib versus Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) wurde im Mai 2012 ebenfalls vorzeitig beendet,<sup>64</sup> weil keine Aussicht mehr bestand, das Studienziel bis zum planmäßigen Ende der Studie zu erreichen. Eine Endpunktstudie mit Evacetrapib<sup>65</sup> wurde inzwischen ebenfalls beendet (<a href="https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130">https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130</a>), da offenbar keine Aussicht bestand, eine Endpunktreduktion nachzuweisen. Die Studie REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects Anacetrapib through Lipid modification) mit Anacetrapib wird aktuell jedoch noch weitergeführt (<a href="http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/">http://www.ctsu.ox.ac.uk/reveal/</a>).</p> <p>Diese Befunde aus den Studien mit CETP-Inhibitoren sind jedoch aus</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wissenschaftlicher Sicht keineswegs überraschend. Denn wir und andere haben bereits früh aufgrund epidemiologischer Forschung grundsätzliche Zweifel an der CETP-Hemmung als therapeutische Strategie angemeldet.<sup>66-69</sup></p> <p>CETP hat die Aufgabe, Cholesterinester von HDL auf LDL (und VLDL) zu übertragen. Im Gegenzug erfolgt ein Transfer von Triglyceriden von LDL (und VLDL) auf HDL. Die Hemmung des Transfers der Cholesterinester lässt HDL-Cholesterin ansteigen und erst sekundär LDL-Cholesterin absinken. Das Gesamtcholesterin, und damit die Cholesterinbilanz des Körpers, wird jedoch kaum verändert; es kommt lediglich zu einer Verschiebung von Cholesterin aus den LDL in die HDL, die entgegen früherer, weit verbreiteter Annahmen vor allem bei Hochrisikopatienten keine protektive Wirkung besitzen.<sup>70-72</sup> Insofern bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen der Wirkmechanismen der CETP-Hemmung und der Wirkweise von Statinen und der PCSK9-Hemmung, die beide eine negative Cholesterinbilanz des Organismus herbeiführen.</p> <p>Der Wirkmechanismus der PCSK9-Inhibitoren ist die Steigerung des durch den LDL-Rezeptor vermittelten Abbaus von Apolipoprotein B-haltigen Lipoproteinen (in erster Linie LDL) aus dem Plasma. Der entscheidende Schritt dieses Mechanismus, die gesteigerte Expression der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran der Hepatozyten, ist identisch mit der Cholesterin-senkenden Wirkweise der Statine. Für die statinvermittelte Steigerung der LDL-Rezeptor-Expression mit nachfolgender</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>clearance</i> von Apolipoprotein B ist die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zweifelsfrei bewiesen.</p> <p><b>2.6. Fazit</b></p> <p>Angesichts der obigen Ausführungen schließen wir uns der Nutzenbewertung von Alirocumab durch das IQWiG nicht an. Eine klinische Wirkung von PCSK9-Antikörpern auf kardiovaskuläre Endpunkte ist aufgrund der effizienten und nachhaltigen Senkung des LDL-Cholesterins sehr wahrscheinlich. <i>Post hoc</i>-Auswertungen der OSLER-Studien (Evolocumab) und der ODYSSEY LONG TERM-Studie (Alirocumab) untermauern diese Annahme, da in diesen Studien die Behandlung mit entweder Evolocumab oder Alirocumab in Kombination mit einer Standardtherapie die kardiovaskuläre Mortalität (gegenüber der Standardtherapie) weiter absenkte.</p> <p>Wir halten es daher für ethisch nicht vertretbar, Patienten mit allerhöchstem LDL-bezogenem, kardiovaskulärem Risiko bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse der ODYSSEY Outcomes-Studie eine Behandlung mit Alirocumab vorzuenthalten. Allerdings schlagen wir aufgrund der hohen Kosten der Behandlung und der noch laufenden Endpunktstudien vor, Alirocumab vorläufig nur bei selektionierten Patienten mit besonders hohem Risiko einzusetzen. Im Folgenden unterbreiten wir einen konservativen, vorläufigen Vorschlag für die Anwendung von Alirocumab.</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2.7. Expertenvorschlag für die Anwendung von Alirocumab bis zum Vorliegen der randomisierten, kontrollierten Langzeitinterventionsstudie ODYSSEY LONG TERM</b></p> <p>Vor der Anwendung von PCSK9-Inhibitoren müssen nach unserer Ansicht zunächst alle Lebensstilmaßnahmen ausgeschöpft werden. Weiterhin müssen aus unserer Sicht Statine in der maximal vertragenen Dosierung gegeben worden sein; die Einnahmetreue muss sichergestellt sein. Die Ermittlung der maximal verträglichen Dosierung von Statinen erfordert Zeit und ein strukturiertes Vorgehen wie von Laufs und Kollegen dargestellt wurde.<sup>73</sup> Weiterhin sollte mit Ezetimib und in Einzelfällen zusätzlich auch mit Anionenaustauschern kombiniert worden sein. Das LDL-Cholesterin sollte unter der so etablierten Erhaltungstherapie deutlich und reproduzierbar über dem individuell zu erreichenden Therapieziel liegen (zum Beispiel 130 mg/dl bei Ziel 70 mg/dl, 160 mg/dl bei Ziel 100 mg/dl). Weil die Bestimmung des LDL-Cholesterins analytischer und prä-analytischer Variabilität unterliegt, sollte sie wenigstens einmal wiederholt worden sein.</p> <p>Bei Patienten mit <b>familiärer Hypercholesterinämie</b> (definiert von Klose und Kollegen<sup>45</sup> ohne kardiovaskuläres Ereignis ist das Therapieziel ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl. PCSK9-Anikörper sollten nach unserer aktuellen Expertenmeinung bei einem LDL-Cholesterin von 160 mg/dl und höher in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten/innen in der „<b>Sekundärprävention</b>“ (zum Beispiel mani-</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>festen KHK) schlagen wir eine Behandlung vor, wenn das LDL-Cholesterin unter dokumentierter, <b>maximal tolerierter konventioneller lipidsenkender Pharmakotherapie 130 mg/dl und mehr beträgt und mindestens zwei der folgenden Bedingungen</b> vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• familiäre Hypercholesterinämie,<sup>45</sup></li><li>• früherer Herzinfarkt, klinische Progression einer Koronarkrankheit, Atherosklerose weiterer Gefäßregionen,</li><li>• Diabetes mellitus,</li><li>• eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>),</li><li>• Herzinsuffizienz vor allem ischämischer Ursache in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</li></ul> <p>Dieser Vorschlag wird untermauert durch eine Auswertung der Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie. Tabelle 2 zeigt anhand der LURIC-Daten, dass das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Todesfälle bei <b>Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung</b> von prognostisch relevanten Komorbiditäten abhängt. Es entspricht dem Risiko altersentsprechender Personen ohne angiographisch nachweisbare koronare Stenosen; wenn solche Komorbiditäten fehlen, nimmt aber parallel zu deren Anzahl zu.</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p><b>Tabelle 2:</b> Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei 2 272 klinisch stabilen Teilnehmern der LURIC-Studie ohne und mit angiografisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit.</p>			
Gesamtmortalität			
	N	N (%)	HR (95 % KI)
Keine KHK	732	121 (16.5)	1.0
KHK + 0	331	50 (14.6)	0,884 (0,64-1.23)
KHK + 1	626	184 (29.4)	1.89 (1.51-2,38)
KHK + 2	400	189 (47.2)	3.52 (2.80-4.20)
KHK + 3	150	94 (62.7)	5.49 (4.19-7.20)
KHK + 4	33	27 (81.8)	9.98 (6.57-15.17)
Kardiovaskuläre Mortalität			
	N	N (%)	HR (95 % KI)
Keine KHK	732	69 (9.4)	1.0
KHK + 0	330	25 (7,3)	0.77 (0.49-1.29)
KHK + 1	622	116 (18.6)	2.09 (1.55-2.82)
KHK + 2	398	129 (32.4)	4.17 (3.11-5.58)
KHK + 3	146	63 (41.1)	6.07 (4,298.58)
KHK + 4	31	21 (67,7)	13.47 (8.25-21.99)

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die <b>Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)-Studie</b> ist eine laufende prospektive Studie mit mehr als 3300 Personen kaukasischer Abstammung, bei denen die Herz-Kreislauf- und metabolischen Phänotypen unter Verwendung standardisierter klinischer und biochemischer Kriterien dokumentiert wurden.<sup>74</sup> In die Studie wurden zwischen 1997 und 2001 am Herzzentrum Ludwigshafen Patienten aufgenommen, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden etwa 10 Jahre nachbeobachtet. In diese Auswertung wurden 2 272 klinisch stabile Patienten ohne (n = 732) und mit angiografisch nachgewiesener koronare Herzkrankheit (n = 1 540) eingeschlossen. Für alle Teilnehmer waren Informationen zum Vitalstatus verfügbar. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität schloss ein: plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt mit letalem Ausgang, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz, Tod im Zusammenhang mit Revaskularisierung, Schlaganfall mit Todesfolge, andere Todesfälle aufgrund einer koronaren Herzerkrankung. Für 13 verstorbene Studienteilnehmer war die Todesursache nicht bekannt, sie wurden aus der Analyse der kardiovaskulären Mortalität ausgeschlossen. Eine koronare Herzkrankheit wurde diagnostiziert, wenn wenigstens eine Stenose mit einer Lumeneinengung von 20 Prozent und mehr vorlag.</p> <p>KHK+0: keine, KHK+1 bis KHK+4: eine bis vier der folgenden Komorbiditäten: familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1.72m<sup>2</sup>), Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV.</p> <p>Dieser vorläufige, konservative Allokations- und Stratifizierungsansatz ist klinisch <b>einfach anwendbar</b>; er ist als grobe Richtschnur zu verstehen und in der Praxis im Rahmen der Zulassung des jeweiligen PCSK9-Antikörpers den klinischen Umständen anzupassen.</p> <p>Bei Anwendung der von uns vorgeschlagenen Kriterien kommen für die</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>Einleitung einer Behandlung 0,7 Prozent aller Koronarkranken für die Gabe von Alirocumab zusätzlich zu konventionellen Lipidsenkern in Frage (Tabelle 3). Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 6 Millionen Koronarpatienten<sup>75</sup> wären dies in Deutschland 42.000 Patienten. Eine Neubewertung dieses Vorschlags sollte spätestens im Kontext der für 2017 erwarteten Resultate der ODYSSEY Outcomes-Studie erfolgen; möglicherweise ist eine Neubewertung aber auch bereits bei Vorliegen der im Rahmen der FOURIER-Studie zu Evolocumab bereits für Mitte 2016 erwarteten Ergebnisse notwendig.</p> <p><b>Tabelle 3:</b> Verteilung von LDL-Cholesterin (in %) bei 1 540 klinisch stabilen Patienten der LURIC-Studie mit koronarer Herzkrankheit und unterschiedlichen Komorbiditäten.</p>				
<p><b>LDL-C (mg/dl)</b></p>	<p><b>&lt; 70</b></p>	<p><b>70-100</b></p>	<p><b>100-130</b></p>	
<p><b>LDL-C (mmol/l)</b></p>	<p><b>&lt;1,81</b></p>	<p><b>1,81-2,59</b></p>	<p><b>2,59-3,37</b></p>	
<p>Keine KHK</p>				
<p>KHK + 0</p>	<p>10,2</p>	<p>9,1</p>	<p>2,3</p>	
<p>KHK + 1</p>	<p>21,7</p>	<p>15,2</p>	<p>3,7</p>	
<p>KHK + 2</p>	<p>13,9</p>	<p>8,6</p>	<p>1,9</p>	
<p>KHK + 3</p>	<p>5,2</p>	<p>2,8</p>	<p>1,0</p>	
<p>KHK + 4</p>	<p>1,5</p>	<p>0,3</p>	<p>0,1</p>	



Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Einträge sind jeweils prozentuale Anteile am gesamten Kollektiv. Bei der Aufnahme in die Studie wurde LDL-Cholesterin mittels <math>\beta</math>-Quantifizierung gemessen. Bei Patienten, die bereits Statine einnahmen, wurde das LDL-Cholesterin vor Behandlung unter Berücksichtigung des jeweiligen Statins und seiner Dosierung geschätzt.<sup>76</sup> Alle so erhaltenen LDL-Cholesterinkonzentrationen wurden um 50 Prozent vermindert, um den Effekt der konventionellen Lipidtherapie zu simulieren. Grau unterlegt: Anteile von Patienten mit zwei und mehr Komorbiditäten (familiäre Hypercholesterinämie, früherer Herzinfarkt, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III und NYHA IV), bei denen nach Ausschöpfung der konventionellen Lipidtherapie ein LDL-Cholesterin von mehr als 130 mg/dl zu erwarten ist.</p> <p>Auch den Beginn einer <b>LDL-Apherese</b> halten wir medizinisch und aufgrund des Wortlauts der „Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Stand vom 16. Mai 2015 nur noch dann für gerechtfertigt, wenn zuvor wenigstens zwölf Monate lang mit Diät, oralen Lipidsenkern und Antikörpern gegen PCSK9 behandelt wurde:</p> <p><i>„LDL-Apheresen ... können nur durchgeführt werden bei Patienten mit ... schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.“</i></p> <p>Eine gut begründbare Ausnahme ist die homozygote familiäre Hyper-</p>	

Stellungnehmer:  
Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
cholesterinämie, bei der die LDL-Apherese begonnen werden kann, ohne dass zuvor andere Behandlungen versucht wurden („Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48, S. 1 523, in Kraft getreten am 1. April 2006 und zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger, BAnz AT 15.05.2015 B7, in Kraft getreten am 16. Mai 2015).	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
2. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9:S1-S122 e1.
3. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
4. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015.
5. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;114:1022-36.
6. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
7. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:281-9.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
9. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, 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;169:906-15 e13.
10. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:121.
11. Cannon CP, Cariou B, Blom D, 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;36:1186-94.
12. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-61.
13. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3140-8.
14. Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138-46.
15. Ginsberg HN, Rader D, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Heart Association* 2014.

- Abstract: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469616.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf)
16. Roth E, Rader D, Moriarty PM, et al. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I. International Symposium on Atherosclerosis 2015. Abstract: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=258312&congressId=8753>
  17. Stroes E, Guyton JR, Farnier M, et al. Alirocumab in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. International Symposium on Atherosclerosis 2015. Abstract: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=259147&congressId=8753>
  18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
  19. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;95:393-404.
  20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
  21. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682-9.
  22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CfMPfHU. Assessment report: Praluent. International non-proprietary name: Alirocumab. EMA/CHMP/392430/2015, London, 23 July 2015.
  23. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Praluent (Alirocumab. EMA/504805/2015, London 2015.
  24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on lipid lowering agents. EMA/CPMP/3020/2003, London, 18 November 2010.
  25. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 19 December 2013 2013.
  26. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212-21.
  27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
  28. Konrad RJ, Troutt JS, Cao G. Effects of currently prescribed LDL-C-lowering drugs on PCSK9 and implications for the next generation of LDL-C-lowering agents. *Lipids Health Dis* 2011;10:38.
  29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
  30. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment Report Praluent. EMA/CHMP/392430/2015, London 2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003882/WC500194524.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf)

31. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2007;7:1-101.
32. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-61.
33. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak S, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *J Clin Lipidol* 2016; im Druck. DOI: 101016/j.jacl.2016.02.003
34. Anonymus. Benefit evaluation of statins with special consideration of atorvastatin. Version 1.0 as released by 15 August 2005. *Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare*. <http://www.iqwig.de>
35. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM. Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2008;66:76-81.
36. Mitka M. Amid lingering questions, FDA relieves LDL cholesterol-lowering medication. *JAMA* 2009;301:813-5.
37. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines we can trust*. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E (Hrsg.), Washington, DC, National Academies Press 2011.
38. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1856;52:825-7.
39. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367-73.
41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
42. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
43. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
44. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
45. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:523-9.
46. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80.
47. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-82.

48. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
49. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
50. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
51. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-43.
52. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011;158:167.
53. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
54. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012;379:1330.
55. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
56. Little J, Khoury MJ. Mendelian randomisation: a new spin or real progress? *Lancet* 2003;362:930-1.
57. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
58. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
59. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
60. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
61. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946-55.
62. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
63. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.

64. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
65. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:2099-109.
66. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P, et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010;121:366-74.
67. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3382-8.
68. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Steffensen R, Nordestgaard BG. Common cholesteryl ester transfer protein mutations, decreased HDL cholesterol, and possible decreased risk of ischemic heart disease: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2000;102:2197-203.
69. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, et al. Association of circulating cholesteryl ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. *Circulation* 2009;120:2414-20.
70. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110-22.
71. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011;121:2693-708.
72. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2013;34:3563-71.
73. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, Marz W. Treatment Options for Statin-Associated Muscle Symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:748-55.
74. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO, et al. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001;2:S1-73.
75. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:650-5.
76. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006;49:202-4.



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Alirocumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. März 2016  
von 11:30 Uhr bis 13.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Art  
Herr Prof. Dr. Paar  
Frau Dr. Rosenfeld  
Herr Dr. von Stritzky

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e. V. (DGFF)**:

Herr Prof. Dr. Klör  
Herr Prof. Dr. Grützmaker

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -, Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Nowak  
Herr Prof. Laufs

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Frau Bitzer  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Hradetzky  
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer als **stellvertretende Stellungnehmer für ausgewählte Lipid-Ambulanzen**:

Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen  
Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH**:

Herr Dr. Grajer  
Frau Dr. Schludi

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e. V. (DGAf)**:

Herr Prof. Dr. März  
Herr Prof. Dr. Lorkowski

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton  
Herr Gebhardt

Beginn der Anhörung: 11.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a Alirocumab prejunct. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung vom 11.02.2016, die nun allseits bekannt sein dürfte, zu der Sie ja auch vielfältig Stellung genommen haben.

Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die DGAF. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Lipid-Liga, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und eine gemeinsame Stellungnahme von Ärzten ausgewählter Lipid-Ambulanzen, namentlich Herr Professor Dr. Ulrich Beil, dann Frau Prof. Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Herr Professor von Eckardstein, Herr Professor Dr. Klose, Frau Dr. Christel König, Herr Professor Dr. März, Frau Privatdozentin Britta Otte, Herr Professor Parhofer München, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Herr Professor Steinmetz, Frau Dr. Vogt, Herr Professor Weingärtner, Herr Professor Windler. Dann gibt es eine Stellungnahme der Patientenorganisation CholCo e. V., eine Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH und von Amgen, die beide mit ähnlichen Produkten entweder bei uns schon Gegenstand der Bewertung oder zulaufend im Zulassungsverfahren sind, dann vom BPI und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ein Hinweis zur Geschäftsführung: Wir führen ein Wortprotokoll. Deswegen sprechen Sie bitte, wenn Sie sich melden, ins Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen und die entsendende Institution.

Wir können uns heute über alles unterhalten, was aus Ihrer Sicht wichtig ist. Aus meiner Sicht sind es zwei oder drei Fragestellungen, die auf alle Fälle beantwortet werden sollten, zum einen, wann mit den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studien zu rechnen ist. Darüber hatten wir mehrfach auch außerhalb dieser Veranstaltung gesprochen.

Dann stellt sich für uns die Frage zur Patientengruppe A, ob die Studienpopulation und die dazugehörige zVT in den Studien COMBO II (104 Wochen) und OPTIONS 1 und 2 (24 Wochen) nicht möglicherweise doch korrekt umgesetzt wurde – vor dem Hintergrund, dass nicht für alle Patienten die maximal zugelassene Statindosis auch gleichzeitig die maximal tolerierte Dosis darstellt, also die zentrale Frage für die Verwertbarkeit der Studienergebnisse.

Dann interessiert uns der Vergleich des Wirkstoffs versus LDL-Apherese-ESCAPE-Studie. Dazu haben wir etwas schriftlich bekommen. Dazu wollten Sie noch mündlich erläuternde Ausführungen machen. Uns interessiert zu der laufenden Outcome-Studie, welche Endpunkte hier erhoben werden. Dann interessieren die Anmerkungen der EMA: ähnliches Nebenwirkungsspektrum von Alirocumab wie Standard of Care, aber Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Validität von LDL-C. Hier sind gewisse Unklarheiten, und hier wird an verschiedenen Stellen auf die Outcome-Studie verwiesen.

Das sind drei Punkte, über die wir sprechen sollten. Ich würde zunächst, wie üblich, Herrn Professor Dr. Paar das Wort erteilen, damit er aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte dar-

stellen kann. Dann gehen wir in eine muntere Frage- und Antwortrunde. Bitte schön, Herr Professor Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine sehr geehrten Damen und Herren, zunächst einmal wieder ganz herzlichen Dank, dass wir das Eingangsstatement in dieser Form halten können.

Ich möchte kurz unsere Delegation vorstellen: Frau Art zu meiner Rechten, biomedizinische Chemikerin, im Wesentlichen operativ für das Dossier verantwortlich; Frau Rosenfeld ist Ärztin und Gesundheitsökonomin und leitet bei uns den Bereich Evidenzbasierte Medizin; Herr von Stritzky ist Internist und leitet das Medizinteam. Ich selbst bin auch Internist, Nephrologe und Intensivmediziner und leite bei Sanofi die Medizinische Abteilung Berlin und Frankfurt.

In Ihrer Einleitung sind genau die Punkte, die ich vorbereitet habe. Ich habe drei Feststellungen zu machen, und danach würde ich ganz gern kurz die Apherese-Studie vorstellen. Insofern bin ich etwas über der Zeit, die ich sonst hier verbrauche. Das ist aber der vierte Punkt. Ich werde mich bemühen, nicht zu viel aus der Stellungnahme zu wiederholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar, machen Sie ruhig Ihre Ausführungen. Wir haben danach keine Anhörungen mehr.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Das führt jetzt gerade zur Entspannung, vielen Dank.

LDL ist aus unserer Sicht ein valides Surrogat in der Endpunktkategorie Morbidität. Das wäre die erste Feststellung.

Die zweite Feststellung - das hatten Sie auch schon gefragt, wir haben es auch begründet, ich würde es noch einmal vortragen -: Die zu Alirocumab vorgelegten Studien sind geeignet, nicht nur Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch Zusatznutzen zu belegen.

Drittens: PCSK9-Antikörper sollten nur dann eingesetzt werden, wenn eine gut dokumentierte, ausreichend lange, maximal verträgliche lipidsenkende Therapie, und zwar medikamentös und diätetisch, nicht zu einer ausreichenden Senkung geführt hat.

Zum ersten Punkt, zur Patientenrelevanz: Die kausale Rolle von LDL-C bei der Entstehung von pathologischen Gefäßveränderungen ist wissenschaftlich aus unserer Sicht zweifelsfrei belegt. Die echte Kausalität für mich persönlich wird eigentlich durch die genetischen Assoziationsstudien bewiesen. Es gibt eine Studie aus Detroit von Herrn Ference, der im letzten Jahr publiziert hat, dass die Patienten – ich will es einmal das genetische Glück nennen, das diese haben - die ein 6 mg/dl niedrigeres LDL-C haben, also das dann lebenslang, ein zehn Prozent niedrigeres Risiko haben, eine koronare Herzkrankheit zu erleiden.

Die Studien zur Sekundärprävention mit Statinen kann man, glaube ich, auch mit Fug und Recht als eindeutig bezeichnen. In allen Leitlinien, auch in der Leitlinie der AkdÄ, wird die Sekundärprävention mit Statinen unterstützt und auch vorgeschlagen. Die Studien, die theoretisch vielleicht gegen diesen Zusammenhang sprechen – auf diese kommen wir sicher noch einmal in der Diskussion - sind teilweise keine LDL-C-Interventionsstudien gewesen und waren auf andere Mechanismen ausgerichtet. Einige dieser Substanzen hatten auch Nebenwirkungen, die möglicherweise dazu geführt haben, dass ein geringer positiver LDL-Effekt auch sozusagen wieder aufgehoben worden ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Sebelipase-Alfa-Bewertung LDL-C-Senkung als Surrogat für die Reduktion koronarer Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität mit

berücksichtigt. In den Methoden der vertragsärztlichen Versorgung wird ja auch die LDL-Apherese als eine von der GKV erbringbare Leistung dargestellt. Uns allen ist ja bewusst, dass aus den bekannten Problemen auch für diese Maßnahme der LDL-Apherese keine harten Endpunktdaten vorliegen. Ich möchte das zum LDL-C nicht weiter ausführen, denn bei der Anhörung zum Evolocumab ist das ausführlich diskutiert worden.

Nach der Outcome-Studie haben Sie gefragt. Die Outcome-Studie hat im November 2015 vollständig rekrutiert. Es sind 18.312 Patienten eingeschlossen, also jeweils ca. 9.000 an den beiden Armen. Es ist Ende 2017 mit der Vorlage der Outcome-Daten zu rechnen, mit einer Unsicherheit, weil auch diese Studie eine eventgetriebene Studie ist. Man weiß nie ganz genau, wann diese Events eingetreten sind. Die Studie könnte früher oder auch später beendet sein; aber das sind die Daten. Wir können dann gleich noch einmal genauer darauf eingehen.

Zweiter Punkt: Die zu Alirocumab vorgelegten Studien sind aus unserer Sicht geeignet, nicht nur Sicherheit und Wirksamkeit, sondern auch Zusatznutzen zu belegen. Das IQWiG hat letztlich die Studien als „nicht relevant“ bezeichnet – aus verschiedenen Gründen, weil bestimmte Dinge aus Sicht des IQWiG in den Zulassungsstudien nicht gut genug gemacht waren. Es wird von falscher Population, falscher zweckmäßiger Vergleichstherapie und zu kurzer Studiendauer gesprochen. Die Studiendauer ist in der Tat länger in besonders zwei Studien - darauf haben wir in der Stellungnahme hingewiesen - als zum Beispiel bei Evolocumab. Insofern gibt es hier schon Unterschiede in den Studiendesigns.

Was wir jetzt in der Stellungnahme einmal gemacht haben, ist, dass wir die Sichtweise des IQWiG einfach einmal angenommen und gesagt haben: Wir akzeptieren einmal die sogenannten falschen oder sogenannten richtigen Patienten, und wir akzeptieren die sogenannten falschen und sogenannten richtigen Vergleichstherapien, zu kurz oder ausreichend lang. Wir haben diese Analysen durchgeführt und diese beiden Populationen, die falschen und die richtigen, miteinander verglichen. Wenn man sich das anschaut, sieht man in dieser metaanalytischen Darstellung in den Forestplots in beiden Gruppen eine 50- bis 60-prozentige Senkung des LDL-C. Man sieht eigentlich keine Unterschiede zwischen den falschen und den richtigen Patienten.

Wir würden schon darum bitten, zu überlegen, ob man sich nicht doch die richtigen Patienten, die in ausreichender Zahl vorhanden sind, auch inhaltlich noch einmal anschaut und sich auch einer Bewertung zuwendet. Interessanterweise sehen wir bei der COMBO II, die Alirocumab mit Ezetimib vergleicht, sogar die sogenannten richtigen Patienten, also wo design-technisch nach Meinung des IQWiG die Dinge in Ordnung sind, die eine 38-prozentige LDL-C-Senkung haben. Und die Patienten, bei denen vielleicht das nichtoptimale Design gewählt wurde, haben eine 27-prozentige Senkung, also eigentlich sogar genau umgekehrt ein stärkerer Effekt.

PCSK9-Antikörper sollten auch aus unserer Sicht nur dann eingesetzt werden, wenn eine gut dokumentierte Therapie nicht zu einer ausreichenden Senkung geführt hat. Ich möchte hier Professor Laufs aus der Anhörung zu Evolocumab wörtlich zitieren:

„Der Punkt aus Sicht der Kardiologie ist, dass es für jeden Patienten, der mit Apherese behandelt wird, sicher 10 bis 20 Patienten gibt, die in einer ähnlichen Situation sind, sich aber gegen die Apherese entscheiden oder es nicht zur Apherese kommt.“

Ich habe mir unter diesem Aspekt natürlich einmal angeschaut, wo Praluent®, also Alirocumab, im Moment verschrieben wird, was das für Patienten sind. Wir haben eine laufende nichtinterventionelle Studie. Ich hatte darum gebeten, die ersten Eingangsdokumentationen vorher zu uns in die klinische Forschung zurückzuschicken. Sechs der ersten 15 eingeschlossenen Patienten hatten, wenn man die Baseline-Daten durchguckt, klinisch den hochgradigen Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie. Sechs von den 15 Patienten hatten eine komplette Statin-Intoleranz. Mehrere Statine waren versucht worden, wenn man sich die CRFs anschaut. Neun der 15 Patienten wiesen eine gesicherte koronare Herzkrankheit auf, in den meisten Fällen mit Zustand nach Myokardinfarkt oder Stentinsertion. Die mit Statinen vorbehandelten Patienten hatten 40 bis 80 mg Atorvastatin, meist auch zusätzlich Ezetimib. Last, but not least lagen die LDL-Werte dieser ersten Patienten bei Einschluss in die Studie zwischen 110 und 380 mg/dl. Das mittlere LDL-C betrug 185 mg/dl. Das ist jetzt sicher noch nicht repräsentativ, aber zumindest hat man den Eindruck, dass im Moment die verschreibenden Ärzte ganz gut verstanden haben, dass sie diesen Antikörper - das gilt sicher auch für andere Antikörper - nach maximal verträglicher lipidsenkender Therapie verschreiben und dass es sich in der allergrößten Anzahl um Sekundärpräventionspatienten handelt, die im Mittel sehr hohe LDL-C-Werte haben.

Sie hatten in der Anhörung zu Evolocumab, Herr Professor Hecken, die Frage gestellt, wie groß denn jetzt diese Population ist, die vielleicht noch nicht an der Apherese ist, aber im Prinzip kurz davor ist, so ähnlich wie die Patienten, die ich beschrieben habe. Der G-BA hat dann in den seinen Beschluss tragenden Gründen zu Evolocumab am 9. März ausgeführt - ich zitiere wörtlich -, dass „in dem Dossier zu Evolocumab die Daten nicht in Gänze nachvollziehbar“ sind und deshalb - wieder Zitat - „die Angaben zu den Patientengruppen aus dem Dossier von Alirocumab zugrunde gelegt werden, weil dort die Herleitung der Patientenzahlen in Teilen besser nachvollzogen werden“ könne.

Das hat unser Team, das zusammen mit IMS wirklich viel Arbeit in diese Analysen gesteckt hat, zuerst gefreut. Andererseits haben wir dann auch festgestellt - das haben wir auch im Dossier geschrieben; wir waren, ehrlich gesagt, damals, als wir unser Dossier geschrieben haben, mit den Analysen noch nicht vollständig durch -, dass die 1.200 bis 1.350 Patienten die absolute Untergrenze darstellen. Wir haben dann gesagt: Wir werden versuchen, das zusammen mit dem IMS auch weiter zu analysieren.

Ganz wichtig war - was zu diesem Zeitpunkt noch ausstand -: Wir hatten noch keine Langzeitverschreibung; denn es war ja die Frage: Ist es das wirklich nach den zwölf Monaten maximaler Therapie? Wir hatten auch noch keine gute Korrektur für Compliance, also: Wie viele Patienten haben sich das Rezept deutlich später geholt, als es eigentlich zu erwarten gewesen wäre? Das alles ist noch nachanalysiert worden, und wir haben es jetzt in der Stellungnahme vorgestellt.

Im Moment sagen diese Analysen im ganz groben Fazit, dass ca. 13.000 Patienten trotz ausreichend langer maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie weiter ein LDL-C über 130 mg/dl und ca. 40.000 Patienten ein LDL-C über 100 mg/dl haben. Wenn man diese Zahlen irgendwo zwischen 13.000 und 40.000 Patienten zugrunde legt, ist die Annahme von Professor Laufs, dass für einen Patienten, der auf Apherese ist, noch 20 Prozent von der Indikationsstellung her nahe dran sind, zutreffend. Das passt von den Größenordnungen her einigermaßen gut zusammen; es ist etwas höher.

Ich möchte für diesen ersten Teil zusammenfassen, dass wir von der Patientenrelevanz der LDL-C-Senkung überzeugt sind, dass es sicherlich schon Sinn machen könnte, sich die Patienten, die nach harten IQWiG-Kriterien und auch vom Design her in Studien gut eingeschlossen waren, auch im Ergebnis anzuschauen, was die LDL-C-Senkung betrifft, und dass die ersten Daten, die wir im Haus haben, dafür sprechen, dass die Patienten, die im Moment diese Antikörper verschrieben bekommen, vorher auch ausreichende Therapieversuche hatten.

Ich möchte zum Schluss, wie angekündigt, die Apheresestudie kurz zusammenfassen. Wir hätten natürlich diese Ergebnisse sehr gerne im Dossier vorgestellt. Wir hatten, als wir das Dossier schrieben, die erste Auswertung noch nicht; da waren die Patienten noch in der Studie. Das liegt sicherlich zum Teil - das muss man selbstkritisch sagen - auch an uns, da die Studie etwas zu spät gestartet ist. Wir hatten diese allerdings auch bewusst ein wenig verzögert, weil wir eine G-BA-Beratung abgewartet haben. Wir wollten die Endpunkte hier im Haus in einer frühen Beratung besprechen, was auch passiert ist. Was hinterher noch dazukam, ist, dass es die EMA etwas früher zugelassen hat. Dadurch ist es dazu gekommen, dass wir es erst letzte Woche vorgestellt und auch hier eingereicht haben.

Kurz lässt sich das Design wie folgt zusammenfassen: Es wurden insgesamt 62 Patienten eingeschlossen. Das sind Patienten, die aufgrund einer heterozygoten, familiären Hypercholesterinämie apheresiert wurden. Alle Patienten waren im Mittel schon sieben bis acht Jahre an der Apherese. Sie kannten also das Verfahren sehr gut, sie waren daran gewöhnt. Von den 62 Patienten waren 30 aus Deutschland - die Studie wurde in Deutschland und in den USA durchgeführt - und 32 aus den USA. Bei allen eingeschlossenen deutschen Patienten lag naturgemäß die Genehmigung der Apheresekommission vor; sonst wären sie nicht in Deutschland an einer Apherese gewesen. Die Frage, ob diese Patienten auch ausreichend therapiert wurden, war auch durch die Erstattung der Apherese und die Genehmigung ganz gut gesichert.

Man hat zwei zu eins randomisiert. Ein Drittel der Patienten erhielt in der Eingangsphase, in der man das Intervall ermitteln wollte, zusätzlich Placebos, zwei Drittel erhielten alle zwei Wochen subkutan 150 mg Alirocumab. Am Anfang gab es also eine Phase, wo man Apherese plus Placebo oder Alirocumab hatte. In dieser Phase hat man sozusagen die Basis-Apherese-Frequenz eines bestimmten Patienten ermittelt und gesagt: Seine Frequenz liegt im Wochenbereich, der Zwei-Wochen-Bereich hat das noch einmal bestätigt. Man hat dann ab der siebten Woche vor den geplanten Apheresen LDL gemessen. Wenn der LDL-C-Wert bei einer solchen Visite 30 Prozent unterhalb der Ausgangswerte in dieser Buntphase, also der ersten Phase, war, dann hat man gesagt: Der Patient oder die Patienten muss heute nicht apheresieren. - Also ein Patient, der in dieser ersten Phase vor Apherese immer 180 mg/dl hatte und in der neunten oder zehnten Woche mit einem Wert von 90 mg/dl kam, musste an diesem Tag nicht an die Apherese, musste nicht apheresiert werden.

Man hatte die Fallzahlplanung der Studie so gewählt, dass man gesagt hat: Die Studie hat dann ihren primären Endpunkt erreicht und gilt als statistisch positiv, wenn man eine Reduktion der Apheresefrequenz um 33 Prozent, also um ein Drittel, erreichen kann. Wenn das eingetreten wäre, wäre die Studie positiv gewesen. 39 von 41 Patienten unter Alirocumab erreichten diesen Endpunkt einer 30-prozentigen Reduktion und in der Placebo-Gruppe kein Patient. Das Ergebnis ist hochsignifikant und klinisch sicherlich relevant.

Noch viel bemerkenswerter war der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die überhaupt nicht apheresiert werden mussten. In der Alirocumab-Gruppe waren das 63,8 Prozent und in der Placebo-Gruppe null Prozent. Die unerwünschten Nebenwirkungen zwischen Alirocumab und Placebo waren vergleichbar. Also der Abbruch, der komplette Verzicht oder die wenigeren Apherese wurden ausdrücklich nicht mit mehr Arzneimittelnebenwirkungen „bezahlt“.

Im Ergebnis heißt das, dass sechs von zehn Patienten überhaupt nicht apheresiert werden müssten, wenn sie mit Alirocumab behandelt werden würden, und dass auch fast alle übrigen Patienten deutlich seltener an die Maschine müssten. Wir sehen hierin eine spürbare Linderung der Erkrankung für diese Patienten, einen Hinweis auf Zusatznutzen, weil eine invasive Maßnahme für diese Patienten vermieden werden kann. Wenn man jetzt versucht, das Ausmaß des Zusatznutzens nach den IQWiG-Kriterien statistisch zu beschreiben, dann errechnet sich ein relatives Risiko, weiterhin mit Apherese behandelt werden zu müssen, von 0,38 - die Grenze des oberen Konfidenzintervalls beträgt 0,56 - und überschreitet damit nicht die Schwelle von 0,8. Dies entspricht nach diesen statistischen Orientierungsgrößen des IQWiG einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Alirocumab führt - zusammenfassend - zu einer signifikanten, klinisch hochrelevanten Senkung der Apheresehäufigkeit. Sechs von zehn Patienten müssten nicht mehr apheresiert werden. Aus unserer Sicht begründen die Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten und vom Design her auch vom G-BA beratenen Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen für Alirocumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Ich eröffne die Diskussion. Wer möchte sprechen? – Zuerst Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung):** Ich würde bei dem Vortrag, Herr Professor Paar, den Sie eben gehalten haben, gern einen Haken bei den nachgereichten Daten machen, die wir am Freitag erhalten und bereits angesehen haben, soweit das in der Kürze der Zeit möglich war. Sie haben dabei speziell auf die geringeren Apherese-Raten und auf die über 60 Prozent der Patienten im Alirocumab add on Arm, die ganz aussetzen konnten oder ganz ausgesetzt haben, abgehoben. Dazu ist meine Frage: Es hat sich ja bei der Lebensqualität, die erhoben wurde, erfreulicherweise trotz dieser deutlichen Vorteile bezüglich der Apheresehäufigkeit da nicht so viel gezeigt, zumindest kein signifikanter Vorteil.

Dazu eine weitere Frage: Könnte der Zeitpunkt des Absetzens - das war ja frühestens ab Woche 7 möglich, wenn ich es richtig verstanden habe, und ich nehme an, es war in beiden Armen möglich - dabei eine Rolle gespielt haben?

(Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland): Ja.)

Die Behandlungsdauer waren 18 Wochen; es liegen auch die 18-Wochen-Daten vor. Das ist ja nicht so sehr lange. Zu welchem Zeitpunkt haben die Patienten de facto abgesetzt? Wenn ein Großteil vielleicht in Woche 13 absetzt, dann könnte man verstehen, dass in Woche 18 noch nicht viel zu sehen ist. Könnten Sie uns dazu noch einige Hintergrundinformationen geben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage von Frau Dr. Müller? – Frau Rosenfeld, bitte.



**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Wir haben uns sehr tiefgehend mit dem Thema Lebensqualität beschäftigt und uns dazu auch beraten lassen, auch mit der Frage nach einem geeigneten Instrument. Uns war sehr bewusst, dass wir jeweils mittels eines krankheitsspezifischen und eines generischen Instruments die Lebensqualität erheben sollten. Auf Rückfragen konnte uns leider auch der G-BA nicht weiterhelfen, was den krankheitsspezifischen Fragebogen betrifft, weil es einfach keinen gibt. Wir haben danach sogar noch eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und haben uns von Experten beraten lassen.

Es gibt einfach kein Instrument, das hierfür geeignet wäre, sodass wir uns dann auf jeden Fall für die Erhebung über ein generisches Instrument entschieden haben. Auch da wurde uns von Experten vorher schon gesagt, dass sich der Effekt wahrscheinlich in dieser Zeit nicht zeigen lassen, insbesondere auch, weil genau diese Themen von einem Patienten, der an der Apherese ist, gar nicht in dem Maße abgefragt werden.

Das ist also sehr schwierig. Trotzdem wollten wir es erheben und wollten auch ein Gefühl dafür bekommen, wie es den Patienten geht. Was wir gesehen haben, ist, dass die Patienten eine relativ schlechte Lebensqualität haben. Wir haben den Well-being Questionnaire 22 verwendet. Er liegt bei bestem Wohlbefinden bei 66. Die Patienten hatten zu Beginn der Studie einen Wert von 22 bis 24. Wenn man das mit altersgleichen Patienten, beispielsweise Diabetes-Patienten, vergleicht, sind sie bei einem doppelt so hohen Score. Da sieht man auch, wie beeinträchtigt diese Patienten in Bezug auf Lebensqualität sind.

Sie haben die Frage gestellt: Kann der Zeitpunkt des Abfragens eine Rolle spielen? Abgefragt wurde zu Beginn der Studie, also beim ersten Besuch, ab Randomisierung, und dann beim letzten Besuch, also in Woche 18. Die Patienten waren - das muss man bedenken - schon sieben oder acht Jahre an der Apherese. Das heißt, sie haben sich an den Zustand der Apherese schon gewöhnt. Das ist der Wert null sozusagen. Für die Patienten hat sich insofern auch während der Studienlaufzeit wenig geändert, als sie trotzdem wöchentlich in ihr Zentrum kommen müssen, trotzdem ihre Blutabnahmen bekommen und sich während der ersten sechs Wochen der Apherese unterziehen müssen. Das ist natürlich sehr konservativ, vor allem auch, weil die zweite Erhebung zum Zeitpunkt der Woche 18 erfolgt ist. Der Wert wäre möglicherweise - das ist spekulativ - höher, wenn der Patient diesen Aha-Effekt hätte: Oh, ich bin heute zum ersten Mal nicht mehr an der Apherese! - Das ist ein gutes Gefühl. Das haben wir nicht so erhoben, das kann man auch an dieser Stelle nicht abschließend beurteilen; aber das mag eine Rolle spielen. Wir sind der Meinung, dass vor allem für die Patienten, die nicht mehr an die Apherese müssen, der Lebensqualität-Effekt erst dann zum Tragen kommt, wenn sie nicht mehr diese wöchentlichen Besuche haben, also eigentlich letztendlich nach Beendigung der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Dr. Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu den Ausführungen zum Anwendungsgebiet A zunächst eine Frage, beginnend mit der von Ihnen geäußerten fraglichen Validität des Surrogats LDL-C. Das ist in mehreren Verfahren diskutiert worden, auch im vorhergehenden Verfahren des G-BA. Einfach noch einmal der Hinweis: Es ist nicht sinnvoll, eine Analyse durchzuführen, die eine Validierung suggerieren soll, in der die negativen Studien ausgeblendet werden, so wie Sie das jetzt in Ihrer Abbildung auch wieder gemacht haben. Sie sagen, Sie machen eine systematische Recherche, identifizieren Studien, die negativ sind, beschreiben diese auch,

nehmen sie dann aber nicht in die tatsächliche Analyse, die Regressionsanalyse, auf. Das macht keinen Sinn.

Die Frage, die ich habe, bezieht sich auf die COMBO-II-Studie. Da geht es um den Punkt, den Herr Hecken in der Einführung auch genannt hat, nämlich: Gibt es eigentlich Patienten, die unter einer nichtmaximalen Statindosis schon ausreichend mit dieser Statindosis vorbehandelt sind? Ich würde grundsätzlich erst einmal sagen: Ja, so etwas kann es geben. Also, eine nichtmaximale Dosis kann trotzdem für den individuellen Patienten maximal sein. Das Problem in der COMBO-II-Studie ist nur, dass Sie das nicht beschrieben und nicht dokumentiert haben, weil es kein Einschlusskriterium war.

Sie haben eben selber zu den Verordnungsdaten in Deutschland gesagt, aus Ihrer Sicht sei die Voraussetzung für die Anwendung von Alirocumab eine vorherige sehr gut dokumentierte, ausführliche, ausreichende, maximale Behandlung. Die Frage ist: Wie ist in der COMBO-II-Studie sichergestellt worden - gibt es eine entsprechende Dokumentation, dass nichtmaximale Statindosierungen deswegen bei diesen individuellen Patienten jeweils nicht maximal waren, weil sie unter einem möglicherweise stattgefundenen Therapieversuch mit einer höheren Dosierung nichttolerierbare Nebenwirkungen hatten? Gibt es eine solche Dokumentation oder gibt es eine solche Dokumentation nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Frau Art, bitte.

**Frau Dr. Art (Sanofi-Aventis Deutschland):** Wir haben leider keine Dokumentation, warum die untere Grenze von dem High-Intensity-Statins und nicht die höhere Dosis gegeben wurde. Aber die Hochdosis-Statins-Therapie sehen wir als maximale Therapie an. Wenn Sie sich die amerikanische Leitlinie anschauen, sehen Sie, dass Rosuvastatin 20 bis 40 mg und Atorvastatin 40 bis 80 mg einer Hochdosis Statins, was einer maximalen Therapie gleichgesetzt werden kann, entspricht. Wir sehen auch in unseren eigenen Studien, den OPTIONS-Studien, dass eine Verdoppelung von 40 auf 80 mg Atorvastatin zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung von gerade mal vier Prozent führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage dazu, Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Nicht nur eine Nachfrage, sondern eine Beschreibung dessen, was Sie gerade gesagt haben. Sie haben beschrieben, dass das eine hohe Dosis ist. Okay, es ist eine hohe Dosis. Es geht aber um eine maximale Dosis, und zwar eine individuell maximale Dosis. Wenn Sie das gleichsetzen - also eine hohe Dosis wäre eine individuell maximale Dosis -, dann ist das schlicht und einfach nicht richtig. Dass Sie das für sich für die Studie gemacht haben, ist zunächst erst einmal so festzustellen. Aber im Grunde genommen sind Sie dann in der Studie nicht so vorgegangen, wie es Herr Paar eben beschrieben hat, was eigentlich das sinnvolle Vorgehen innerhalb einer Versorgung wäre, wie Sie es auch festgestellt haben, eigentlich eine vollständige gute Dokumentation. Ich denke, für zukünftige Studien wäre es sicherlich sinnvoll und erforderlich, das entsprechend als Einschlusskriterium zu machen und eine solche Dokumentation auch zu verlangen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Herr Kaiser, die Kritik ist zu akzeptieren. Das hätte man in der Tat genauer dokumentieren müssen: Warum ist das jetzt nicht der Fall gewesen? Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wenn Sie jetzt wirklich die Patienten analysieren - und das sind wirklich ausreichend viele, die auch unter Ihren Kriterien eine

maximale Therapie hatten -, dann ist das Ergebnis nicht wesentlich unterschiedlich. Wir sehen keine Heterogenität. Insofern ist für mich immer noch die Frage: Warum schaut man sich dann nicht wenigstens die Ergebnisse dieser Patienten an und nimmt auch inhaltlich dazu Stellung, anstatt zu sagen: „Das ganze Design hat nicht gepasst“?

**Herr Dr. Kaiser:** Da komme ich auf einen Satz, den Sie eben auch in Ihrer Einleitung gesagt haben: Hier ist das Ergebnis sogar genau umgekehrt. Das suggeriert ein bisschen die Vermutung, dass wir ein Interesse an einem geringeren Ergebnis hätten. Nein, Herr Paar, wir wollen ein richtiges Ergebnis haben. Selbstverständlich wäre es sinnvoll gewesen, wenn Sie im ursprünglichen Dossier eine solche Analyse vorgelegt hätten. Die haben Sie noch nicht vorgelegt; das ist das Problem!

Daneben gibt es in der Studie nicht nur das Problem der niedrigen oder der nichtmaximalen Dosierung, sondern Sie nehmen als Einschlusskriterium für die Patienten auch die lokale Verschreibungspraxis. Lokale Verschreibungspraxis ist kein sinnvolles Einschlusskriterium für eine Nutzenbewertung in Deutschland, wo die Zulassungsvoraussetzung eine individuell maximal tolerierte Statindosis ist. Darum geht es, um das richtige Ergebnis, egal, ob das größer oder geringer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte Herr Paar, dann Frau Rosenfeld.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Nummer eins: Ich wollte nicht irgendwie suggerieren, dass etwas in die richtige oder falsche Richtung geht, sondern einfach nur das sagen, was die Subgruppenanalyse gezeigt hat.

Das Zweite ist: Natürlich kann man fragen: Warum haben Sie das nicht schon im Dossier? Die Kritik nehme ich auf. Aber Gott sei Dank gibt es hier in diesem Verfahren ein Stellungnahmeverfahren, und das baut darauf auf. Wir haben im Stellungnahmeverfahren diese Analysen durchgeführt. Ich finde das nicht zu spät. Jetzt will ich aber doch an Sie appellieren und zurückfragen, warum man sich diese Patientenpopulationen nicht doch noch einmal anschauen kann, bei denen es - jetzt bin ich ganz vorsichtig - vielleicht ein wenig richtig gemacht worden ist. Das ist meine konkrete Frage. Aber Frau Rosenfeld wollte auch noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** „Ein wenig richtig“ gibt es nicht, Herr Paar, entweder richtig oder falsch! - Bitte, Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Genau. An dieser Stelle würde ich gern einhaken. Wir haben an der Subgruppenanalyse eben gezeigt, dass der Effekt beibehalten ist. Wenn dann gemäß IQWiG diese Subgruppe als richtig bezeichnet wird - das sehen wir ja nicht so -, wäre das sogar noch besser. Das ist das, was Herr Paar eigentlich sagen wollte.

Der zweite Punkt: Wir hätten uns natürlich diese Subgruppen ansehen können, wenn wir gewusst hätten, dass die Vortherapie oder Vergleichstherapie so vom IQWiG interpretiert wird. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen. Das Patientensegment A lautet ja: „Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Liquidsenkung nicht ausgeschöpft sind und für die Statine infrage kommen.“ Die zVT war festgelegt als maximal tolerierte und diätetische Option zur Liquidsenkung mit Betonung auf „maximal toleriert“. Wir konnten an dieser Stelle nicht wissen, wie das IQWiG das dann interpretiert. Wir haben es auf unsere Art interpretiert, weil wir der Meinung sind, dass die Patienten bereits maximal

toleriert sind - aus den verschiedenen Gründen. Sie haben nicht nur Statine bekommen, sondern sie haben gerade im Fall der COMBO-II-Studie zusätzlich Ezetimib bekommen, und zwar alle Patienten im Kontrollarm. Wir gehen davon aus, dass Patienten tatsächlich nur Ezetimib erhalten, wenn sie vorher mit Statinen maximal austherapiert sind.

Daher, meine ich, ist hier die Interpretation des IQWiG ein Stück weit nicht in sich schlüssig. Denn Patienten, die bereits maximal therapiert sind, kann man nicht maximal mit dem gleichen Medikament eskalieren. Es steht so auch nicht in der zVT. Es heißt für mich: Intensivierung der Statin-Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Paar, es ist vielleicht ein Missverständnis, dass ich mich gegen irgendeine Auswertung dieser Daten wehre. Das ist überhaupt nicht die Entscheidung des IQWiG, sondern das ist die Entscheidung des G-BA, wie diese Daten im Verfahren berücksichtigt werden. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass die Art und Weise, wie die Studien durchgeführt worden sind, im Widerspruch dazu sind, was Sie auch zu der Behandlung in Deutschland sagen – eine vernünftige Dokumentation; daraus kann man ja für die Zukunft lernen. Sie haben jetzt entsprechende Analysen durchgeführt. Ergänzend nur der Hinweis: Das haben Sie auch nur zum Teil gemacht, nämlich für die COMBO-II-Studie vollständig. Hier geht es aber um die Gesamtheit der Endpunkte und nicht nur um *einen* Endpunkt. Bei den anderen Studien haben Sie sich, möglicherweise wegen der Studiendauer, auf einen Endpunkt beschränkt, aber haben nicht geschaut, was sonst noch in den Endpunkten passiert. Wenn – das ist auch klar -, dann muss man das natürlich vollständig machen und nicht nur selektiv für einen Punkt. Aber für die COMBO-II-Studie haben Sie das ja gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Bitte, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage zur Statin-Intoleranz. Es ist nicht so, dass das IQWiG eine eigene Definition macht, sondern die Fachinformation hat ja ein sehr standardisiertes Verfahren, das bezüglich der Dosis etwas unterschiedlich für die verschiedenen Statine ist. Aber es ist immer wieder gleich, CK-Bestimmung usw. usf. und auch wieder Ansetzen. Es hebt weniger auf die Symptomatik ab, weil wir alle wissen, dass es durch die Alltagsbelastung - Osterlauf usw. - auch zu Muskelkrämpfen kommen kann. Mir ist das überhaupt nicht klar. Wechselwirkungen waren in der Statin-Intoleranz nicht ausgeschlossen. Wir wissen, dass Statine eine Vielzahl von Wechselwirkungen haben. Die hätte man ja mindestens ausschließen müssen, um die Statin-Intoleranz festzustellen und die Frage zu klären: Wieso sind denn bei einem zweiten Statin in niedrigster Dosierung die Muskelenzyme so hoch gegangen, dass man einen tatsächlich objektiven Parameter hat, um zu sagen: „Das geht nicht“?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Es wurden mehrere Fragen gestellt. Erst einmal dazu, welche Definition gewählt wurde: Sie haben richtig gesagt: Patienten gelten als Statin-intolerant, wenn sie mindestens zwei unterschiedliche Statine aufgrund skelettomuskulärer Nebenwirkungen und anderer Nebenwirkungen nicht vertragen haben: das eine Statin in der niedrigsten Dosierung, das andere in beliebiger Dosierung. Und es war gefordert, dass die Symptome nach Absetzen wieder vollständig verschwinden. Die Definition hier ist angelehnt an verschiedene Guidelines, einmal der EMA; sie hat eine Guideline zur

Untersuchung von Wirkstoffen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und fordert genau diese Punkte. Die Definition ist sogar identisch mit der Leitlinie der FDA und auch in enger Übereinstimmung mit Guidelines anderer Fachgesellschaften, unter anderem der National Lipid Association. Wir haben auch diese Studien vorher prüfen lassen und sind zu Ethikkommissionen gegangen. Diese Definition wurde auch jeweils akzeptiert.

Trotzdem verstehe ich Ihre Einwände. Wir haben auch an dieser Stelle noch einmal ein Gutachten von Professor Kreutz, Leiter des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an der Charité, eingeholt, weil wir dieses Thema noch einmal näher beleuchten wollten. Er kommt genau zu dem Schluss, dass die Definition, die im Odyssey-Studienprogramm gewählt war, sehr am klinischen Alltag orientiert und damit auch in der Praxis gut umsetzbar ist. Es gibt auch einem behandelnden Arzt etwas in die Hand. Was nicht erhoben worden ist - damit haben Sie recht -, sind zum Beispiel Kreatinkinase und andere Laborparameter. In manchen Leitlinien wird das gefordert, aber nicht in allen. Wir haben uns an dieser Stelle einfach für eine praktisch umsetzbare Definition entschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage von Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Es verwirrt, denn auch die Fachinformation in den USA enthält zwingend den Hinweis: Wenn muskulös-skeletale Probleme auftreten und von Patienten geschildert werden, muss CK gemacht werden.

(Zuruf: Bei den Statinen!)

– Bei den Statinen. Deshalb mag das praxisorientiert sein, aber viel zu vage. Denn es können ja Allerweltssymptome aufgetreten sein, und eine differential-diagnostische Abklärung hat es dann also nicht gegeben.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Wir haben eine Studie zur Statin-Intoleranz durchgeführt. Wir haben Patienten eingeschlossen, die Statin-intolerant sind, und haben das anamnestisch erhoben.

(Frau Dr. Grell: Also subjektiv vom Patienten und vom Arzt bestätigte Statin-Intoleranz!)

Ich würde das jetzt nicht subjektiv, sondern schon objektivierbar nennen. Man setzt ja nicht Therapien beliebig ab, nur weil jemand vielleicht subjektiv heute einmal über Muskelschmerzen klagt. An dieser Stelle würde ich vielleicht auch einmal die Mediziner aufrufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben jede Menge Wortmeldungen!

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Erst einmal, Frau Grell, haben Sie recht: Es gibt keine universelle Definition für Statin-Intoleranz. Wenn man ein Phase-III-Programm aufsetzt - das ist nicht nur in Deutschland gelaufen -, dann wird man wahrscheinlich Kompromisse zwischen verschiedenen Leitlinien machen und eine Definition durch ein Studienprogramm durchziehen. Wir können dem nicht widersprechen. Wir haben sicherlich nicht die härtesten Kriterien der Statin-Intoleranz gewählt mit CK-Erhöhung, das ist in dem Programm nicht der Fall gewesen. Aber es gab, wie Sie gesehen haben, die Re-Challenge mit dem zweiten Statin. Professor Kreutz hat das mit dem Gutachten auch eingereicht und auf den Punkt gebracht. Er sagt: Es ist eine - will ich mit meinen Worten sagen - ganz gute Zusammenfassung der internationalen Leitlinien, was Definitionen betrifft, die da gewählt

worden ist. Es ist aber, was CK betrifft - er macht ja auch den Punkt -, nicht die härteste. Das muss man so stehen lassen und wohl auch so akzeptieren.

Was man definitiv aber auch sagen muss, ist die Definition, so wie sie in der ALTERNATIVE-Studie gewählt worden ist mit einer Re-Challenge dann noch einmal mit einem dritten Statin, schon gereicht hat, dass eine Ethikkommission in Deutschland gesagt hat: Die Studie ist nicht durchführbar. - Wir haben also eine klare Ablehnung einer Universitatsethikkommission bekommen, also eine Investigatorin, die es eingereicht hat, mit dem Hinweis: Diese Definition ist uns zu hart, um einen Patienten in ein RCT zu schicken. - Ich glaube, das zeigt die Spannbreite, in der so ein Studienprogramm steht, ganz gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt eine Frage an Frau Müller: Haben Sie etwas zu diesem Komplex oder zu einem anderen Bereich?

(Frau Dr. Müller (KBV): Nicht zu diesem Komplex.)

Dann nehme ich Sie in der Liste nach hinten. Bitte jetzt Herr Professor Mühlbauer, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen und Herr Professor Laufs zu dem jetzt aktuellen Fragenkomplex. Dann reden wir weiter.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen rztenschaft):** Ich will mich eigentlich gar nicht mehr zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu dieser aktuellen Diskussion, auslassen. Die AkdA hat auch sehr dezidiert Stellung genommen. Das kann jeder nachlesen. Es kommt nichts Neues dazu, wenn ich das jetzt noch einmal zusammenfasse. Ich möchte das deshalb nicht adressieren, weil ich eigentlich denke, dass das ein bisschen im Hintergrund eines größeren Problems zu sehen ist, das die AkdA mit der aktuellen Studien- oder Datenlage hat. Das ist etwas, was wir hier überhaupt noch nicht adressiert haben. Wir reden über eine Surrogatvariable in diesen Outcome-Studien. Das heißt, das Therapieziel betrifft primär natürlich den LDL-Wert; aber was eigentlich erreicht werden soll, ist eine Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen. Darüber wissen wir bezüglich der Substanz bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt sehr wenig, auf jeden Fall zu wenig, um hier einen Zusatznutzen zuerkennen zu können.

Es gibt tatsächlich Daten, diese muss man allerdings ein bisschen anders suchen. Das sind nicht die primären Variablen, sondern das sind Morbiditatsdaten. Diese sind auch in mehreren Studien, in Modul 4A angegeben, erfasst worden. Wenn man kardiovaskuläre Morbiditatsdaten zum Beispiel der Odysse, der COMBO II oder auch der OPTIONS 1 dazu findet, sieht man, dass tatsächlich die Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignissen einmal zugunsten und einmal zuungunsten von Alirocumab zu sehen sind. Das heißt, hier ergibt sich ein Patt, und das wird auch relativ gut durch eine Metaanalyse unterstrichen, im *New England Journal of Medicin* publiziert, wo am Schluss ein relatives Risiko von 1,0 herauskommt.

Dagegen wird man jetzt argumentieren können: Gut, viele dieser Studien sind natürlich zu kurz, als dass man das betrachten kann. Aber aus der Sicht der AkdA zeichnet sich im Moment noch keine Datenlage ab, die einen patientenrelevanten Nutzen wirklich beweist. Natürlich kann man geteilter Meinung sein über die Validität der Surrogatvariable LDL. Ich hoffe, dass wir uns darüber heute nicht allzu lange streiten müssen. Da gibt es letztlich zwei Lager auf der Welt. Es mag noch so plausibel sein, aber im Sinne einer Evidenz bewiesen ist der Kausalzusammenhang nicht. Da sind wir übrigens in erstaunlicher Übereinstimmung mit der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften. Da werden sehr explizit auch die

Gegenargumente gegenüber der LDL-Hypothese erörtert. Vielleicht kommen die Fachgesellschaften dann zu einem anderen Schluss; aber die Tatsachen beschreiben sie im Prinzip genauso wie die AkdÄ.

Das heißt, wir sehen hier in der Stellungnahme der AkdÄ noch zu wenig Daten, was einen patientenrelevanten Zusatznutzen auf der Nutzenseite angeht. Wir möchten aber auch noch einen Hinweis auf mögliche Nebenwirkungsrisiken anbringen. Auch da sind es eher Signale als bewiesene Dinge. Ich rede von den neurokognitiven Störungen. Vielleicht ist es sogar ein Klasseneffekt, weil wir sehr ähnliche Daten, ähnliche Signale auch beim ersten Vertreter dieser Substanzklasse gesehen haben. Das sind numerische Signale. Wenn ich von neurokognitiven Effekten spreche, dann meine ich Demenz, Gedächtnisstörungen und Dinge, die man natürlich als Patient nicht so gerne haben möchte.

Das heißt, vor diesem Hintergrund sehen wir bisher noch keine patientenrelevanten Outcome-Daten. Wir verweisen auf das, was Herr Professor Paar schon gesagt hat: dass die Outcome-Studie unterwegs ist. Vielleicht werden wir im Jahr 2018 - vorher werden wir wohl keine Schau der Daten haben - etwas schlauer sein, was den patientenrelevanten Nutzen angeht. Ich finde, dann wird es spannend, sich über die verschiedenen Subpopulationen, die da getestet wurden - zweckmäßige Vergleichstherapie usw. -, zu unterhalten. Aber solange die richtige Evidenz - nämlich eines patientenrelevanten Zusatznutzens - nicht erbracht ist, sehe ich das ein bisschen nachrangig.

Ich habe diese neue Studie an Lipid-Apherese-Patienten sehr erfreut zur Kenntnis genommen. Die Daten haben wir noch nicht gesehen. Deshalb kann ich sie nicht kommentieren. Aber es wäre auch reflexartig von mir als Pharmakologen und Nichtlipidologen die Idee gewesen, dass man erst einmal bei dem Patientenkollektiv anfängt. Denn eine Apherese dauerhaft, über Jahre ist bestimmt kein Vergnügen. Dementsprechend bin ich ganz hoffnungsvoll. Aber ich kann es im Moment noch nicht kommentieren und nicht sagen: Das ist vielleicht dann das Patientenkollektiv. Bei allen anderen muss man schlicht auf die echten Outcome-Daten warten. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Die zunächst auch im G-BA als zielführend angesehene Konzentration auf Hochrisikopopulationen, die heute eben Apherese-Patienten sind, deutet sich auch schon ein bisschen bei dem bereits mehrfach erwähnten Produkt des Mitbewerbers, des ins Werk gesetzten Verfahrens zur Implementierung eines Verordnungsausschusses an. Insofern müssen wir uns vielleicht auch der guten Ordnung halber noch einmal über Hochrisikopatienten und die anderen Populationen unterhalten. Aber ich würde zunächst Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Herrn Professor Laufs und dann noch einmal zur Nachfrage und Ergänzung Frau Grell das Wort erteilen und danach zu dem Themenkomplex von Frau Müller kommen. Frau Professor Steinhagen-Thiessen, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Ich würde sehr gern noch etwas zum Thema Statinunverträglichkeit sagen. Das beschäftigt uns als Kliniker wirklich jeden Tag. Man kann sagen: Bei der Statinverträglichkeit gibt es alle mathematische Möglichkeiten, die nur denkbar sind. Wir haben Patienten, die eine Statinunverträglichkeit haben, die darüber berichten und keinerlei Kreatinase-Erhöhung haben; natürlich haben wir auch welche damit. Dann haben wir welche, die Schmerzen haben und deshalb kommen. Wir haben aber auch Patienten, weil wir natürlich

immer als Sicherheitsparameter die CK und die Leberwerte usw. mit messen, die über überhaupt nichts klagen. Aber seit wir sie mit Statin behandeln, ist die CK ziemlich hoch. Es gibt also wirklich alles.

Aber was wir auch gelernt haben - das darf man auch nicht unter den Tisch kehren -, ist, dass wir eine Reihe von Patienten haben, die eine heterozygote Form einer Muskelerkrankung haben. Das sind meistens sehr seltene Erkrankungen, und die erkennt auch nicht jeder; denn es ist nicht ganz trivial, dahinterzukommen. Aber diese Patienten leben ihr Leben lang gut mit dieser Muskelerkrankung. Sie bekommen dann plötzlich ein Statin, das die ganze Sache triggert. Dann haben wir Patienten, die zwei bis drei Jahre Statine nehmen, und sie haben gar nichts. Auf einmal haben sie CK zu hoch und haben Schmerzen. Es gibt also wirklich alles. Es gibt natürlich auch solche, wie wir bei den Snipes nachweisen können, die ganz besondere Formen haben, was dann auch noch biochemisch bewiesen ist. Aber das trifft auch nicht für alle zu. Ich glaube, dass das Thema Statinunverträglichkeit uns alle noch mehrere Jahre beschäftigen wird. Jedenfalls ist es ein weites Feld.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte, Herr Professor Laufs.

**Herr Prof. Laufs (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung [DGK]):** Es geht um die Statin-assoziierten Muskelschmerzen. Der Begriff Statin-Intoleranz ist manchmal ein bisschen fehlleitend. Die Frage ist: Welche maximale Statindosierung kann ein Patient vertragen? Wir haben in mehreren Konsensusrunden vorgeschlagen und auch im *Deutschen Ärzteblatt* dargelegt, dass das ein ausführlicher, sorgfältig durchzuführender Prozess ist, der auch mehrere Monate dauert, bis wir für die Patienten, die solche Beschwerden haben – das hat mit der CK gar nichts zu tun -, die maximal tolerierte Statindosis ermittelt haben. Dann ist die Frage: Welche LDL-Werte können wir erreichen? Danach richtet sich das Risiko für den Patienten.

Wir stehen - da haben sich die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin viele Gedanken gemacht - für eine Gruppe mit dem Rücken an der Wand: Das sind Patienten mit hohem Risiko und hohem LDL trotz der maximal tolerierten oralen Therapie. Das sind Patienten, die im Prinzip für eine Apherese infrage kommen, auch nach den derzeitigen Empfehlungen des G-BA. Viele dieser Patienten gehen gar nicht an die Apherese; das zum Thema Lebensqualität. Das ist ja schon eine Positivauswahl. Jeder hier im Raum sollte sich einmal vorstellen, was es für sein Leben bedeuten würde, einmal in der Woche für einen Nachmittag nicht berufstätig sein zu können, sondern ein belastendes extrakorporales Verfahren durchzumachen, wo große Nadeln in seinen Arm gesteckt werden. Wenn man sich das vorstellt, ist die Frage nach der Lebensqualität auch ein Stück weit beantwortet.

Jetzt ist eben der Punkt, dass wir solche Patienten mit hohem Risiko und hohem LDL haben, wo wir für die Phase bis zum Vorliegen der ja schon voll rekrutierten Endpunktstudie eine Therapieoption brauchen. Da, meine ich, ist es gerechtfertigt, das LDL zu betrachten, auch die vorliegende Datenlage zu betrachten. Wenn ich das sehe, kann ich mir etwas Polemisches nicht verkneifen, wenn ich das als Steuerzahler sagen darf, Herr Kaiser: Dass jetzt bei so vielen inhaltlichen und wissenschaftlichen Fragen vom IQWiG überhaupt keine Stellungnahme kommt, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laufs. Wir nehmen die auch polemische Schlussbemerkung zur Kenntnis. – Frau Grell, Sie haben sich zu Wort gemeldet.



**Frau Dr. Grell:** Frau Professor Steinhagen-Thiessen, Sie würden mir doch zustimmen, dass schon, um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen, die CK-Bestimmung Pflicht ist und auch dokumentiert wird?

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Habe ich etwas anderes gesagt? Etwa, dass wir es nicht machen?

**Frau Dr. Grell:** Nein. Ich wollte es nur noch einmal klarstellen, weil es hier zu diesen Patienten keine Auswertung von Sanofi gibt.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Aber es gibt bestimmt die Daten, oder?

**Frau Dr. Grell:** Eben wurde gesagt: Nein.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Der Studieneinschluss war eben auf Basis anamnestischer Angaben. Es war ja nicht unmittelbar nach Auftreten der Statin-Intoleranz, dass der Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Wenn ein Patient von Frau Steinhagen-Thiessen in der Studie gewesen wäre, hätte er zwingend vorher die CK gehabt. Sie haben ja recht mit dem Punkt: Es ist nicht bei hundert Prozent der Patienten die CK vorher dokumentiert worden. Sie können aber sicher davon ausgehen, dass die meisten Zentren, die Patienten einschließen, es genauso handhaben wie Frau Steinhagen-Thiessen. Der CHF war in der Tat leider nicht für den heutigen Tag gedacht. Da muss ich einmal ganz ehrlich die Wahrheit sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Professor März bitte, dann Frau Steinhagen-Thiessen. Danach wenden wir uns einmal der Hochrisikogruppe zu.

**Herr Prof. Dr. März (Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung):** Gerade als Labormediziner müsste ich mich natürlich freuen, wie weidlich CK-Werte gemessen werden. Aber in dem Fall muss ich sagen: Die CK ist völlig unspezifisch. Sie schließt weder eine Statin-indizierte Myopathie aus, noch ist sie beweisend.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Ich möchte noch einmal betonen, dass es auch Leute gibt, nicht zu wenige - ich kann sie Ihnen gleich aus unserer Klientel vorstellen -, die massive Muskelschmerzen haben; aber nichts mit der CK. Dahinter stecken noch so viele verschiedene Sachen. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass jemand den Patienten einschließt, aber doch zu dem Schluss „Statin-Unverträglichkeit“ kommt und nicht vorher erst einmal einiges probiert hat. Das machen doch alle. Das wird bei uns schon nicht so schlecht gehandhabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung):** Eigentlich wollte ich jetzt zu einem anderen Punkt übergehen. Ich habe noch eine ganz kurze Rückfrage zu der Diskussion von eben. Der Stellenwert der CK scheint etwas kontrovers gesehen zu werden. Sprechen wir in diesem Fall von der CK oder von der CKMB?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Von der CK haben wir gesprochen, nicht von der CKMB.

Frau Art sagt mir gerade, dass wir für eine der Studien CK-Auswertungen haben. Die werden wir Ihnen nachreichen.

**Frau Dr. Art (Sanofi-Aventis Deutschland):** Das betrifft auch die Studie, in die Statin-intoleranten Patienten eingeschlossen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war eine Ergänzung von Frau Art. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (Kassenärztliche Bundesvereinigung):** Ich habe zwei Fragen an die AkdÄ. Das eine hatten Sie kurz angesprochen, die neurokognitiven Störungen, die Sie in Ihrer Stellungnahme erwähnt haben. Sie haben bereits klargemacht, dass das Signale sind. Das war die erste Frage, weil wir da keine Evidenz gefunden haben, nur numerische Nachteile. Wir haben im EPAR auch noch einmal nachgesehen. Da gibt es dezidiert kein erhöhtes Risiko für neurokognitive Treatment Emerging AEs.

Noch einmal eine Frage: Sehen Sie hier ein Risiko in irgendeiner Art und Weise, auch nur ein Signal für den Wirkstoff, über den wir reden? Oder geht es in diesem Fall um ein Gruppenrisiko? – Dann habe ich noch eine zweite Frage zu den Populationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie, Herr Professor Mühlbauer, schon eine Vermutung geäußert, dass es ein Gruppenrisiko sein könnte. Ich will Ihnen aber die Beantwortung dieser Frage nicht vorwegnehmen. Sie haben das hier so als Signal gesehen, meinen aber jetzt die gleiche Signalrichtung bei dem vorbereiteten Produkt gesehen zu haben. Aber beantworten Sie es selbst!

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft):** Noch einmal eine klare Bestätigung: Das ist ein Signal. Wir haben keinen signifikanten Beweis, anders haben wir das auch nicht beschrieben; aber es ist ein Signal im knappen Prozentbereich. Das ist ja bei einem präventiven Therapieansatz nicht nichts. Das geht tatsächlich bis hin zu Demenz. Wenn man das jetzt einem Patienten sagt, muss man das sicher ein bisschen abgleichen oder in Relation zum tatsächlichen kardiovaskulären Risiko setzen. Aber ich denke, es bezweifelt niemand im Raum, dass der pharmazeutische Unternehmer schon die Idee hat, dass die Substanz nicht ausschließlich bei Hoch- oder Höchstisikopatienten à la longue eingesetzt wird. Dementsprechend muss man solche Signale durchaus ernst nehmen. Das kann man nur in entsprechend langfristig laufenden und entsprechend großen Studien. Wir werden das einfach unter Beobachtung halten.

Ich habe dieses Nebenwirkungssignal ja insbesondere vor dem Hintergrund herausgestellt, dass wir bisher keine Evidenz für einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Sinne einer echten kardiovaskulären Outcome-Verbesserung haben. Das ist das Entscheidende, und da muss man auch solche Signale, auch wenn sie nicht signifikant sind, ernst nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Ich möchte nur aus meiner Sicht zur Präzisierung noch sagen: In der Tat sind Signale richtig wichtig. Wir haben auch über einen Wirkstoff, der zur Prävention eingesetzt wird, gesprochen, wo eben solche Signale, die möglicherweise am Ende auf gravierende Risiken hindeuten können, ernst genommen werden sollen oder müssen. Ich glaube aber, es ist in diesem Zusammenhang notwendig, ohne da-

mit in irgendeiner Form parteilich oder einflussnehmend sein zu wollen, zwischen den normalen Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten und den Hochrisikopatienten zu unterscheiden. Wenn ich dem Risiko unterliege, mit 30 einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu bekommen, dann ist das sich möglicherweise als Signal andeutende Risiko, mit 75 dement zu werden, sicherlich anders zu werten, als wenn ich jetzt sage: Okay, jeder, der einen höheren Cholesterinwert hat, kriegt das Zeug, und dann gucken wir mal, was passiert; Hauptsache, der Cholesterinwert, egal, ob es ein belastbarer Parameter ist oder nicht, ist in einem einigermaßen tolerierbaren Bereich. - Insofern sind Signalstärke und damit verbundenes Risiko, das bei diesen Hochrisikopatienten, wo auch noch Komorbiditäten belangt werden, völlig anders zu gewichten ist, hier in ein ausgewogenes Verhältnis zu bringen, je nach Patientengruppe, über die wir sprechen. Das jetzt nur als Ergänzung dazu. - Herr Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft):** Herr Hecken, ich danke Ihnen noch einmal für die Aufforderung zur Unterstreichung oder Klarstellung. Man muss dann natürlich die risikoadjustierte Entscheidung treffen. Aber wir haben, wie gesagt, bisher keine belastbare Evidenz für einen tatsächlichen Patientennutzen. Vor diesem Hintergrund muss man das sehen. Ich weise darauf hin, dass wir diese Signale - ich betone, es sind numerische Signale - in sehr kurzfristigen Studien - von Wochen bis Monaten - bereits gesehen haben. Das heißt, was über Jahre der Therapie passiert, wissen wir nicht. Wenn die beiden Ereigniskurven auseinandergehen, kann es durchaus sein, dass die Demenz dann nicht mit 75, sondern vielleicht auch mit 35 kommt. Das wissen wir also nicht. Es ist keinerlei Hypothese, die ich hier aufmachen möchte. Aber ich sage: Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz für echte Outcome-Verbesserung ist ein Signal in dieser Weise ernst zu nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung zu der Antwort: Frau Dr. Rosenfeld, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, dann die zweite Frage: Frau Müller.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Herr Hecken, ich stimme Ihrer kurzen Zusammenfassung sehr zu. Ich bin der Auffassung, dass man das an dieser Stelle sehr genau abwägen muss.

Zum Zweiten möchte ich sagen, dass Sanofi natürlich der Verpflichtung nachkommt, weiterhin auch bei zugelassenen Medikamenten solche Signale ernst zu nehmen und auch zu dokumentieren. Das passiert regelmäßig. Dafür gibt es auch gesetzliche Rahmenbedingungen.

Zum Dritten möchte ich an dieser Stelle gern den EPAR zitieren. Da hat man sich genau im Rahmen der Darstellung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse - dazu zählen sehr, sehr viele Ereignisse - unter anderem die neurokognitiven Störungen noch einmal angesehen. Was gezeigt worden ist und was man in den Studien gesehen hat, war, dass in den placebokontrollierten Studien neurokognitive Störungen in annähernd gleicher Häufigkeit aufgetreten sind. Das waren 21 Patienten im Alirocumab-Arm über alle Studien hinweg, das sind 0,8 Prozent, und im Placebo-Arm waren es neun Patienten, also 0,7 Prozent. Bei den Ezetimib-Studien handelt es sich dann im Alirocumab-Arm um 0,9 Prozent und um ein Prozent im Ezetimib-Arm, also weitgehend gleichbleibend. Da würde ich jetzt nicht von einem Signal sprechen, sondern hier könnte man genauso gut im Placebo-Arm von einem Signal sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Ergänzung Herr Paar, dann Frau Professor Steinhagen-Thiessen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Herr Müllbauer, es ist natürlich auch so gewesen, dass sofort, nachdem es Publikationen gab, die ein bisschen vom EPAR abgewichen sind - wo man vielleicht glaubte, etwas mehr Signal zu sehen -, in der Outcome-Studie neurokognitive Veränderungen zum AE aus special interest gemacht wurden; die werden jetzt auch gemonitort. Und genau das, was Sie verlangen, wird man bei den Outcome-Studien hinterher auch haben. Das ist auch eine Verpflichtung, der man nachkommen wird. Aber das Signal - das ist wirklich noch einmal wichtig - ist weder von der Zulassungsbehörde FDA noch von der Zulassungsbehörde EMA als so groß eingeschätzt worden, dass man es in dieser Form thematisiert hätte. Aber es muss geklärt werden; das ist überhaupt keine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte, Frau Professor Steinhagen-Thiessen, dann Frau Dr. Müller, bitte.

**Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen (Stellvertretende Stellungnehmerin für ausgewählte Lipid-Ambulanzen):** Das meiste ist schon gesagt worden; aber vielleicht könnten die Vertreter von Sanofi noch etwas zur Blut-Hirn-Schranke sagen. Denn dazu gibt es auch sehr interessante Ergebnisse. Meine Bemerkung an dieser Stelle: Wenn wir von Demenz sprechen - das ist ein Oberbegriff für verschiedene Formen -, haben wir heute so gut wie keinen biochemischen Parameter. Wir können immer erst von einer Demenz oder auch von der Vorstufe MCI sprechen, wenn wir bestimmte Testverfahren durchgeführt haben. Diese notwendigen Testverfahren, um überhaupt so eine Verdachtsdiagnose oder ICD-Diagnose zu stellen, wurden hier nicht gemacht. Die sind wesentlich differenzierter und wesentlich ausführlicher. Außerdem muss man sagen: Von hundert Leuten, die eine MCI entwickeln, entwickeln nur 50 Prozent eine Demenz.

Ich kann das alles nicht weiter ausführen, es würde viel zu viel Zeit brauchen. Aber das alles muss, wenn, dann auf ganz andere Füße gebracht werden, um das genau herauszubekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte, Herr von Stritzky.

**Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland):** Zwei Bemerkungen: Warum reden wir überhaupt im Kontext mit Lipidsenkung von dem Thema neurokognitive Störungen? Das hat die Historie der Statine, wo man meint ein Signal zu sehen. Das ist eben an mehreren Stellen gesehen worden. Von daher ist es naheliegend, dass sich eine andere Substanz, die auch die Lipide, das LDL, sehr stark senkt, erst einmal verteidigen muss und dass man einfach dorthin schaut.

Bei den Statinen ist es so, dass sie die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten und deshalb möglicherweise auch intrazerebral im Gehirn Effekte sein können. Hier ist zu beachten, dass ein monoklonaler Antikörper einfach sterisch viel zu groß ist, als dass er die Blut-Hirn-Schranke überwinden könnte. Jetzt wird man vielleicht einwenden können: Was ist, wenn ein Patient eine Hirnkontusion oder einen ischämischen oder auch hämorrhagischen Schlaganfall hatte? Da ist wiederum sehr schwierig auseinanderzuhalten: War es jetzt die Folge des Schlagan-

falls oder der Verletzung? Das ist ein ganz spezieller Fall, wo möglicherweise die Blut-Hirn-Schranke verletzt sein könnte.

Aber das ist der Punkt, warum man den ganzen Kontext sehen muss: Worüber redet man eigentlich? Die Basis ist: Die Blut-Hirn-Schranke durch den PCSK9-Antikörper wird nach allem, was wir wissen, nicht überschritten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das baut auf der vorherigen Anhörung auf, wobei die Frage, ob und in welchem Umfang bestimmte Pilze, die im Zuge einer anderweitigen Erkrankung entstehen, bekämpft werden können, auch für die Blut-Hirn-Schranke von elementarer Bedeutung war und in Verbindung mit der Blut-Hirn-Schranke gerade als Zusatznutzen begründendes Element für den dort zur Anhörung stehenden Wirkstoff stand. Insofern haben wir da eine logische Kette, bei der wir fortfahren können. - Bitte, Frau Müller, dann Herr Kaiser.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich wollte zur Population C, also zur Hochrisikogruppe, zurückkommen und etwas aufgreifen, was die AkdÄ in ihrer Stellungnahme angemerkt hat, weil es für uns wichtig ist. Weil wir jetzt neue Daten nachgeliefert bekommen, würde ich sagen, ist die Gruppe sauber abgrenzbar. Sie haben in Ihrer Stellungnahme richtig gesagt, dass die Populationen unter anderem B und C keine eigentlichen Subgruppen sind, sie also nicht sauber abgrenzbar sind, weil das Merkmal Statin-Intoleranz sowohl für Patienten in Gruppe B als auch potenziell für Patienten in Gruppe C auftritt, was ja nun kein Ausschlussgrund für eine Apherese ist.

Insofern wollte ich noch einmal fragen: Bisher hatte ich das so verstanden, dass die Gruppe C, für die ja die zVT-Apherese als Ultima ratio, also als letzte Möglichkeit, benannt wird, dadurch definiert ist, dass diese Patienten, wenn sie in Gruppe C sind, entsprechend nicht in Gruppe B oder auch in Gruppe A sein können. Kann man das so nachvollziehen, oder macht das klinisch keinen Sinn? Also, gibt es Patienten, die zwischen Apherese und medikamentöser Therapie sozusagen hin- und herspringen, oder ist das eine klare Entwicklung? Sie sprachen vorhin auch von Patienten, die mehrere Jahre Apherese bekommen. Ist es in der Regel so, dass man erst die medikamentösen anderen Therapieoptionen hat und dann zur Apherese übergeht? Ist es auch in der Realität so, dass das dann wirklich die Ultima ratio ist, bei der man auch bleibt? Denn wenn es so wäre, wenn man es so definiert und so versteht, könnte man die Gruppen abgrenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Müller-Wieland, Sie haben eben so wissend genickt. Sagen Sie einmal etwas!

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (Deutsche Diabetes-Gesellschaft):** Erster Punkt, Frau Müller: Natürlich ist es eine Eskalation. Im Moment ist die Apherese-Behandlung für Patienten mit höchstem Risiko und natürlich heterozygoter Hypercholesterinämie und homozygoter Hypercholesterinämie die Ultima ratio, und in aller Regel ist es, solange wir keine Therapiealternative haben, sozusagen die Einbahnstraße. Wenn ein Patient an die Apherese kommt, bleibt er an der Apherese. Und wenn er nicht an der Apherese bleibt, dann ist er falsch behandelt. Insofern haben wir hier eine völlig neue Therapieoption, zu der es eigentlich keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt. Das ist jetzt die Antikörperbehandlung. Wir sollten wirklich dringend über dieses Patientenkollektiv weiter diskutieren, das auch vorübergehend, bis wir die Endpunktdaten haben, davon profitiert. Denn alle Signale zeigen sowohl im Long-

term-Outcome wie auch im Osler-Programm durchaus eine relative Risikoreduktion, und alle Signale zeigen, dass, wenn man das LDL-Cholesterin therapeutisch senkt, indem man die Verstoffwechslung über die Leber erhöht, die Daten in Bezug auf kardiovaskuläre Risikoreduktion sehr konsistent sind.

Also: Apherese ist immer, oder gibt es jetzt die Möglichkeit, davon wegzukommen? Und - das Zweite - kann man das Thema Unterversorgung - Herr Laufs ist darauf eingegangen - für diese Hochrisikopatienten, die eigentlich an die Apherese gehören, sogar jetzt effektiv behandeln? Darum geht es jetzt und darum, ein vorübergehendes Patientenbild zu konstruieren. Über den Grenzwert, den wir beim letzten Mal diskutiert haben, der auch von der DGAF vorgeschlagen worden ist, bei Hochrisikopatienten sollten wir diskutieren, nicht nur darüber, wohin der Patient soll, sondern auch ab wann. Darüber sollten wir jetzt entscheiden. Diese Diskussion - LDL um die 130 - sollten wir führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir ja beim Verordnungsausschuss, der parallel das Stellungnahmeverfahren durchführt, die sklavische Bindung an die 130 mg/dl herausgenommen haben, weil wir uns, ohne Interna preiszugeben, gesagt haben: Was ist denn mit einem, der bei 127 liegt, aber schon den dritten Herzinfarkt und den vierten Schlaganfall hatte? Soll man sagen: „Dann verändern wir einmal die Grenze 130“? Insofern, Herr Müller-Wieland, haben wir das, unabhängig davon, was am Ende herauskommt, schon ein Stück weit antizipiert.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (Deutsche Diabetes-Gesellschaft):** Genau. Es ist ja kein Richtwert und kein Grenzwert genannt, sondern es orientiert dahin, auf welche Gruppe wir uns fokussieren, um in der Diskussion weiterzukommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es hatte das letzte Mal zeitweilig auch so einen Charakter, wo man gesagt hat: Dann verhandeln wir einmal zwischen 130 und 150 oder 160. Ich glaube, da ist jetzt in den zur Anhörung gestellten Papieren eine befriedigende Lösung enthalten, Patienten individuell zu betrachten, verbunden mit Komorbiditäten, die auch dem entsprechen, was beim letzten Mal besprochen und hier eingeführt worden ist. Insofern ist das auf einigermaßen fruchtbaren Boden gefallen. – Frau Müller, ist damit die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ja, die Frage ist damit sehr deutlich beantwortet. Das heißt, man kann die Subgruppen abgrenzen, wenn man will. Und wenn man A und B so definiert, dass C nicht zutrifft, kann man zumindest von der Gruppe C die beiden anderen klar abgrenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte, Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich wende mich jetzt einmal der Gruppe C zu. Herr Laufs, die Polemik habe ich einfach einmal überhört, denn hier geht es ja um Patienten und weniger um persönliche Dinge, die Sie hier hereinbringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat er aber gar nicht so gemeint.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine auch nicht richtig mit Steuergeldern und Krankenversicherungsgeldern der gesetzlich Krankenversicherten - -

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei Sie ja aus dem System zuschlagen, auch finanziert werden; da wird es noch komplizierter.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, da wird es noch komplizierter. Aber deswegen macht man es sich mal ein bisschen einfach.

Ich wende mich einfach inhaltlich der Gruppe zu. Diese Daten sind ja im Dossier noch nicht vorgelegt worden. Deswegen konnte es auch keine Bewertung geben, weil Sie zur Fragestellung C ja keine Daten vorgelegt haben wegen der ESCAPE-Studien. Es war natürlich Ihnen überlassen als Sanofi, ob Sie zum Zeitpunkt letztes Jahr in den Markt kommen oder ob Sie jetzt in den Markt gekommen wären. Insofern: Diese Bewertung war bisher nicht möglich. Jetzt liegen die Daten vor.

Konkrete Frage: Man hat in vorherigen Bewertungen gesehen, dass bei Apherese-Patienten neue Therapieoptionen gegebenenfalls keinen nachhaltigen LDL-C-senkenden Effekt haben, einmal ganz unabhängig von der Diskussion, ob das ein relevanter Endpunkt oder kein relevanter Endpunkt ist – Lomitapid zum Beispiel. Da sehen Sie in der einarmigen Studie, jedenfalls natürlich problematisch mit einarmiger Studie etc., auch eine etwas andere Patientenklientel mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie; da sehen Sie keinen nachhaltigen Effekt. Welche Daten haben Sie zu einem nachhaltigen Effekt der LDL-C-Senkung bei Patienten, die bisher mit einer Apherese behandelt werden respektive behandelt werden müssen, über die 18-Wochen-Daten hinaus? Denn das wissen möglicherweise einige nicht, weil die Ergebnisse jetzt ja erst im Stellungnahmeverfahren vorgelegt worden sind. Sie beschreiben ja nur eine Behandlung über 18 Wochen, nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Paar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Erst einmal haben wir über 18 Wochen hinaus keine Daten - bis jetzt. Die Patienten haben aber die Möglichkeit, sozusagen eine Open-label-Extension zu wählen. Insofern wird man das auch noch nachreichen können. Die meisten Patienten haben das nach allem, was wir aus den Prüfzentren gehört haben, naturgemäß gemacht, weil es für sie ein erheblicher Gewinn war, dann nicht mehr an diese Maschine zu müssen.

Das Zweite, was sehr klar für die Langzeitwirkung dieses Antikörpers spricht, sind Studien, die bis insgesamt 104 Wochen gehen, sodass ich jetzt nicht weiß, ob man wirklich diesen Verdachtsweg gehen muss, dass sich das irgendwann abschwächen könnte. Im Moment spricht das gesamte Phase-III-Programm dagegen. Ich bin auch nicht der Meinung, dass eine 18-Wochen-Studie bei Patienten, die seit sieben Jahren apheresiert sind - wir haben jetzt auch die Grafik eingereicht, wo sich die nächsten Wochen zwischen 7 und 8 an den LDL-Werten unter Alirocumab nichts verändert -, in irgendeiner Form auch nur ein Signal sein könnte, dass Ihre Vermutung gerechtfertigt ist. Aber es gibt im Moment keine Langzeitdaten, aber Langzeitstudien an Nicht-Apherese-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, ich wäre Ihnen verbunden, wenn Sie die Frage auch noch einmal an die Kliniker richten könnten, ob es vielleicht aus dieser Richtung noch irgendwelche Hinweise dazu gibt.

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich gerne machen, wobei es mir wirklich nicht um gefühlte Dinge geht, sondern es geht für mich um Daten, darum, welche Daten es gibt. Herr Paar, ich habe

eben darauf hingewiesen, dass es in anderem Zusammenhang konkrete Daten gibt. Es geht um diese Patientengruppe, die nun einmal besonders auch dadurch charakterisiert ist, dass die derzeit zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen eben nicht ausreichen. Das heißt, jetzt haben Sie eine neue medikamentöse Therapieoption, und die Frage ist, ob Sie mit dieser neuen medikamentösen Therapieoption einen nachhaltigen Effekt erreichen. Das ist erst einmal keine bloße Spekulation, sondern schlicht und einfach eine Frage, die man auch im Interesse der Patienten beantworten muss. Bei Lomitapid hat man gesehen, dass ein Effekt in der einarmigen Studie innerhalb von 24 Wochen oder über einen Zeitraum zu beobachten war, dieser Effekt aber schlicht und einfach nicht nachhaltig war. Das kann ich Ihnen für Alirocumab für diese Patientengruppe selber nicht beantworten, weil ich solche Daten nicht kenne. Deswegen habe ich danach gefragt, ob Sie für diese Patientengruppe, die bisher eine LDL-Apherese benötigte, solche Daten haben. Diese haben Sie offensichtlich nicht.

Gerne kann man die Frage noch an die Kliniker richten; aber die werden wahrscheinlich selber keine Studien bei Patienten mit LDL-Apherese über einen längeren Zeitraum als 18 Wochen durchgeführt haben.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** In der Antwort - Sie können sie nachlesen - habe ich gesagt, dass wir das im Moment nicht haben. Und dann habe ich ausgeführt, dass es einige Dinge und einige Befunde aus dem bisherigen Studienprogramm gibt, die dagegen sprechen. Ansonsten würde ich das gern an die Kliniker übergeben.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis Deutschland):** Wir haben uns auch dazu beraten lassen. Der G-BA hat auch eine Studiendauer von 18 Wochen als ausreichend für die Fragestellung angesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr von Stritzky.

**Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland):** Vielleicht noch einmal fürs Protokoll: Die Substanz heißt Alirocumab. Ich betone das deshalb: Die -cumabs sind vollhumane Antikörper, und die -zumabs sind die humanisierten Antikörper. Das kann einen Kontext haben mit möglichen zukünftigen allergischen Reaktionen. Das nur fürs Protokoll, es hat aber Kontext mit dem, was ich jetzt sagen möchte.

Es gibt keinen Hinweis aus den Studien, die wir bisher gemacht haben - mit 78 Wochen die größte Studie, die Odyssey-LONG TERM-Studie, und auch mit 104 Wochen die COMBO-II-Studie -, keinen Hinweis darauf, dass sich der Abstand zwischen der Placebo-Gruppe und der Verum-Gruppe über die Zeit abschwächt. Auch in diesen Studien - die längste Studie umfasste 104 Wochen, also zwei Jahre - gibt es keinen Hinweis darauf. Ein möglicher Grund für eine Wirkungsabschwächung könnten sogenannte Antikörper sein, die sich gegen den Antikörper richten und diesen dann neutralisieren. Dazu gibt es auch keine Hinweise, sodass wir davon ausgehen, dass es nach allem, was wir bis heute wissen, keine Abschwächung der Wirkung gibt.

Unter den Patienten, die in der Odyssey-ESCAPE untersucht worden sind, waren Patienten mit einer heterozygoten Nierenhypercholestinämie, und wir haben andere Patienten, die auch eine FH hatten, die nicht so schwer krank waren, die also keine Apherese brauchten; aber die Daten aus diesen FH-Studien zeigten genauso keinen Hinweis auf eine Abschwächung, sodass in der ersten Näherung davon auszugehen ist, dass es auch innerhalb der



Apherese-Population zu keiner Abschwächung kommen sollte. Der Beweis ist nicht geführt, aber es ist zumindest in der ersten Näherung naheliegend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bitte Herr Professor März.

**Herr Prof. Dr. März (Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung):** Ich habe im Studienbericht zur ESCAPE-Studie gesehen, dass der pharmazeutische Unternehmer sich sehr sorgfältig und gründlich beraten lassen hat. Ich finde es ein bisschen unfair, dass Sie, Herr Kaiser, jetzt herkommen und plötzlich sagen: Trotz dieser stattgehabten Beratung und einer wirklich folgsamen Verwirklichung der Empfehlungen ist uns das jetzt zu kurz. - Ich meine, man sollte auch den Unternehmer fair behandeln.

Der zweite Punkt: Ich habe mich sehr viel und eingehend mit dem Turnover von Lipoproteinen beschäftigt, also nicht nur der steady-state-Konzentration, sondern mit den Mengen, die in das System hineinlaufen und wieder aus dem System herausgehen. In den Daten der ESCAPE-Studie ist darin keinerlei Hinweis zu sehen, dass es irgendwie zu einem Fading-away, zu einem Wirkungsverlust, kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sonstige Anmerkungen von Praktikern? - Keine. Weitere Fragen? - Bitte, Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Sie haben die Fertigspritze und den Pen auf dem Markt. Ich war so glücklich, den Pen auch einmal in die Hand nehmen zu können. Was mich völlig überrascht hat, ist - es gibt ja keine sauberen Vergleiche zwischen Fertigspritze und Pen -, dass der EPAR so viel mehr Nebenwirkungen unter dem Pen beschreibt. Also, Nebenwirkungen kosten auch Geld. Brauchen wir den Pen nicht, und warum haben wir den Pen eigentlich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Bitte schön.

**Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland):** Die Fertigspritze ist in manchen Studien verwendet worden; in den meisten Fällen ist aber der Pen verwendet worden. Der Hauptgrund für die Verwendung des Pens ist, dass der Pen für den Patienten in der Anwendung noch einfacher ist als eine Fertigspritze. Der Pen macht vielleicht auch die Assoziation an einen Insulin-Pen. Wenn man es ganz genau nehmen würde, würde man von einem Autoinjektor sprechen. Bei dem Autoinjektor muss ich lediglich einen Knopf drücken, der Rest geht automatisch. Es ist eine vorgespannte Feder, die den Inhalt der Spritze herausdrückt. Sie müssen nicht aktiv drücken, sondern müssen nur wie bei einer Pistole den Druckpunkt überwinden, und der Rest geht automatisch. Die Verwendung in allen Studien zeigt, dass die Anwendung für den Patienten überhaupt kein Problem ist. Der Patient muss einmal geschult werden. Dass es der Arzt dem Patienten zeigt, muss klappen. Die Anwendung selbst ist das geringste Problem.

**Frau Dr. Grell:** Es ist vielleicht ein Missverständnis, aber wenn ich lese, dass unter dem Pen neun Prozent und unter der Fertigspritze 0,x Prozent Nebenwirkungen auftreten, frage ich mich, ob wir die Kosten für Nebenwirkungen und Pen wirklich brauchen oder ob wir nicht besser bei der Fertigspritze bleiben. Wenn ein Patient sauber aufgeklärt ist und man sagt ihm: „Du hast eine sehr viel höhere Chance, unter einem Pen Nebenwirkungen zu erleiden als unter einer Fertigspritze“, dann stellt sich mir das nicht rational dar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Beim Pen sind dann auch die Dinge mit beschrieben, wo es um Probleme der richtigen Handhabung des Pens, des Autoinjektors, ging. Der Autoinjektor hat vorn eine kleine Spitze, und wenn diese nicht ordentlich hineingedrückt ist, dann löst der Pen nicht aus. Wir haben also sogenannte technische Compliances, die berichtet und dann auch verfolgt werden. Aber die fallen letztlich auch in den Topf der Nebenwirkungen, der unerwünschten Wirkungen. Das ist das, was wir dazu wissen. Mehr Site-reactions gibt es für den Pen unseres Wissens nicht.

**Herr Dr. von Stritzky (Sanofi-Aventis Deutschland):** Diese Frage müssen wir mitnehmen. Ich weiß es nicht, Frau Grell. Ich hätte jetzt so geantwortet, dass alle technischen Probleme, zum Beispiel das langsame Auslösen, mit erfasst sind. Dann hätten Sie nicht mehr Kosten, sondern dann ist das einfach in der Pen-Entwicklung zu beseitigen. Diese Frage werden wir mitnehmen und auch beantworten.

**Frau Dr. Grell:** Das ist eine durchaus relevante Frage. Denn wenn der Patient den Pen nicht richtig appliziert, kriegen wir das mit. Was passiert dann? Wohin geht er? Was löst er in der Folge aus? Irgendwann wird der Applikator dann auch kostenintensiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller (KÄBV):** Eine letzte Nachfrage. Am Anfang wurde einmal kurz die Odyssey-Outcome-Studie angesprochen, abhängig von der Eventzeit 2017, weil wir Ende 2017 Ergebnisse erwarten, wo man entsprechende Informationen zu kardiovaskulären Endpunkten auf jeden Fall hätte. Meine Frage: Ich habe mir das nicht genauer angesehen. Erheben Sie im Rahmen dieser Studie auch Lebensqualitätsdaten? Könnte man in ungefähr zwei Jahren in dieser Hinsicht auch etwas erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Kopfschütteln.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Es werden keine Daten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Keine. Dann, Herr Professor Paar, aus Ihrer Sicht eine kurze Zusammenfassung bitte, möglichst auch mit Blick auf die Hochrisikogruppe.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis Deutschland):** Erst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, das hier vorstellen zu können, und für die gute Diskussion zu diesem Thema. Ein bisschen hat man vielleicht auch heute in diesem Raum gemerkt: Es ist eine spezielle Situation, dass man sich ein wenig zwischen zwei Welten befindet. Das eine ist die Nutzenbewertung, über die wir heute viel diskutiert haben. Ich glaube, dass wir bei der Nutzenbewertung mit der ESCAPE-Studie jetzt schon Daten vorgelegt haben, auf die man - ich habe mich gefreut, dass das Professor Mühlbauer gesagt hat - eigentlich gewartet hat. Die Studie zeigt, dass wirklich sehr, sehr viele Patienten nicht mehr apheresiert werden müssen. Ich bin unverändert wirklich der Meinung, dass das auch zu einem Zusatznutzen für diese Patientengruppe reichen könnte, also wenn man sich jetzt die Daten genauer anschauen kann.

Was ich mit der „zweiten Welt“ meinte, ist, dass natürlich ein Verordnungsausschluss für Evolocumab zur Anhörung bestellt ist, den alle von uns auch kommentiert haben und kennen, und dass wir jetzt genau vor Frage stehen, die Frau Müller noch einmal zugespitzt hat:

Nicht alle Patienten, die im Moment an der Apherese sind, sind diejenigen, die eigentlich auch apheresiert werden könnten. Es werden sicherlich am Ende nicht 1.300 Patienten sein, sondern 1.300 plus, wie man heute immer sagt. Wir haben uns schon bemüht, mit der wirklich sehr, sehr umfangreichen IMS-Studie auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss und für die Bänke nach bestem Wissen und Gewissen einige Daten zusammenzutragen, die sehr in die Richtung dessen gehen, was Professor Laufs ausgeführt hat, nämlich dass man ungefähr sagen kann: Wenn ein Patient auf Apherese ist, sind vielleicht 20 bis 30 Patienten nahe an der Apherese dran und werden aus bestimmten Gründen nicht apheresiert. Das ist aber ein anderes Verfahren, zu dem es auch irgendwann eine Anhörung geben wird. Aber das war vielleicht das Besondere an dem heutigen Tag, diese beiden Welten: Nutzenbewertung für den Wirkstoff und Verwaltungsausschuss in der Klasse. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Dass wir gemeinsam Wanderer zwischen den Welten sind, ist mittlerweile auch schon ein erprobtes Verfahren. Wir werden die Anhörung - das kann ich an dieser Stelle schon sagen - wahrscheinlich am 11. April durchführen. Das betrifft Herrn Grajer unmittelbar, aber die anderen im Zweifel auch. Da werden wir uns sicherlich sehr exakt über die betroffenen Patientenkollektive unterhalten müssen. Ganz herzlichen Dank für die Ausführungen. Ich habe, nachdem das Ende erreicht ist, doch noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Grützmaker.

**Herr Prof. Dr. Grützmaker (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen [Lipid-Liga]):** Ich vermute, dass einiges aus den Verordnungseinschränkungen von Evolocumab auf die Alirocumab-Bewertung übertragen wird. Deswegen hätte ich gern drei Punkte zum Schluss der Diskussion dem G-BA mitgegeben.

Erstens: Ich finde es richtig, keinen LDL-Zielwert hineinzunehmen, sondern die Terminologie wie bei der LDL-Apherese „ausreichende LDL-Senkung“ beizubehalten. Dafür hatten Sie sich eben auch schon ausgesprochen.

Zweitens: In dem Bewertungsverfahren ist eine mindestens zwölfmonatige Maximaltherapie gefordert. Es ist richtig, dass man sich für komplizierte Fälle sehr viel Zeit nehmen muss und sicher sehr viele Monate brauchen kann. Man hat aber oft Patienten, mit denen man eine Maximaltherapie sehr schnell einleiten kann, weil sie vorbehandelt sind. Eigentlich ist dann schon nach drei bis spätestens sechs Monaten erkennbar: Es ist kein weiteres Potenzial drin. Wenn man das nach den Buchstaben der Anweisung lebt, dann wird in der Regel daraus ein neunmonatiges Däumchendreher - es tut sich nichts mehr - und Warten auf eine eventuelle Apherese-Entscheidung. Das halte ich für in der Praxis nicht unbedingt zweckdienlich. Man könnte hier die Betonung einer maximalen Therapie, was die zeitliche Mindestdauer von zwölf Monaten betrifft, durchaus etwas reduzieren, weil man das meistens schon früher erkennen kann.

Drittens: Was ich in der Verordnungseinschränkung für Evolocumab registriert habe, war der Nachweis der Progression. Das halte ich für unglücklich, und möglicherweise sollte man das noch einmal überdenken. Wir haben bei der LDL-Apherese in der Sekundärprävention gefordert: medikamentös und diätetisch nicht ausreichend einstellbar und eine relevante koronare Herzkrankheit oder ein Äquivalent und keine Progression. Wir haben den Nachweis einer Progression eigentlich nur beim Lp(a) im Gesetzestext für Apherese bisher verankert, weil wir wissen, dass wir, wenn wir das LDL-Cholesterin bei Lp(a)-Patienten einstellen, bei

vielen Patienten gar keine Progression mehr erwarten müssen, sondern wir beschränken die Indikation für die Lp(a)-Apherese eigentlich dann auf die Fälle, wo wir trotz LDL-Senkung mit dann zum Beispiel einem PCSK9-Inhibitor oder einer diätetischen Maximaltherapie weitere Ereignisse haben. Das sollte man hier, denke ich, trennen. Es würde, wenn man die Einschränkung auf Progression darin lässt, eigentlich zu der bizarren Alternative führen, dass Sie, wenn Sie einen diätetisch und medikamentös nicht einstellbaren Patienten mit einer KHK haben, Apherese beantragen könnten, aber Sie könnten ihn nicht mit PCSK9-Inhibitor behandeln; da müssten Sie erst auf den nächsten Herzinfarkt warten. Das ist, meine ich, nicht die Absicht. Das schlage ich vor zu korrigieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grützmacher, für diese Anmerkungen, die in der Tat das Stellungnahmeverfahren zum Verordnungsausschuss betreffen. Erste Feststellung: Ob und in welchem Umfang das, was für eines gilt, beim Verordnungsausschuss auf alle übertragen werden soll, wird der Gemeinsame Bundesausschuss im Lichte des Ergebnisses der Nutzenbewertung zu entscheiden haben. Denn diese kann möglicherweise auch temporär-partiell anders aussehen.

Zweitens werden wir uns im Stellungnahmeverfahren mit diesem Punkt beschäftigen. Wir haben heute, ohne Ihnen jetzt die Planung der Sitzung preisgeben zu wollen, die schriftlichen Stellungnahmen eingesehen, die wir auswerten, bevor wir in die Anhörung gehen. Da sind gerade die Punkte, die Sie adressiert haben, Herr Professor Grützmacher, von vielen Stellungnehmern vorgetragen worden. Insofern diskutieren wir gern im April darüber. Danke, dass Sie hier waren. Wir werden das zu gewichten und zu werten haben.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Wir verbringen den Nachmittag ab 13:45 Uhr, würde ich vorschlagen, mit der weiteren Abarbeitung der Tagesordnung.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13:12 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Alirocumab**

Stand: September 2015

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Alirocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

LDL-Apherese

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **LDL-Apherese:**

Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren:  
in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, in Kraft getreten am 6. März 2015

*[...] Für die genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. [...]*

#### **3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten**

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann,
- mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

*Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. [...]*

**Alirocumab  
zur Behandlung der Hypercholesterinämie**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo**

**Ezetimib:**

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009:

*[...] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.*

*[...] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten*

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder*
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder*
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder*
- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.*

Beschluss des G-BA über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie vom 20. Mai 2010.

Beschluss vom 20. Juli 2004 über die Bildung einer Festbetragsgruppe „**HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2**

**Lipidsenker**

AM-RL 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) Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am):

10. Februar 2015:

Lipidsenker,

ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)

ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/ 10 Jahre auf der



**Alirocumab  
zur Behandlung der Hypercholesterinämie**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO**

	<p>Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).</p> <p><u>Rechtliche Grundlagen und Hinweise:</u> Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Aluminiumclofibrat, Orotsäure bei Hyperlipidämie. Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alirocumab	<p>Praluent<sup>®</sup> ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder</li> <li>– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.</li> </ul> <p>Die Wirkung von Praluent<sup>®</sup> auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.</p>
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):</b>	
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (Gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.</p> <p>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin AbZ-Pharma<sup>®</sup> 2013-03)</p>
Fluvastatin C10AA04 generisch	<p>Dyslipidämie</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.</p> <p>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</p> <p>Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. [...] (FI Fluvastatin AbZ Pharma<sup>®</sup> 2013-04)</p>
Lovastatin C10AA02 generisch	<p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben.</p> <p>Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	<p>der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriosklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. Für die Hyperlipidämie Typ I, III, IV und V nach Fredrickson liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. (FI Lovastatin-ratiopharm® 2013-08)</p>
Pitavastatin C10AA08 Livazo®	<p>Livazo® ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo® 2012-09)</p>
Pravastatin C10AA03 generisch	<p>Hypercholesterinämie Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. Primäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis [...]. Sekundäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren [...]. (FI Pravastatin AbZ® 2014-03)</p>
Rosuvastatin C10AA07 Crestor®	<p>Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse [...], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Crestor® 2014-07)</p>
Simvastatin C10AA01 generisch	<p>Hypercholesterinämie Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Kardiovaskuläre Prävention</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	Kardiovaskuläre Prävention: Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie [...]. (FI Simva-Hennig® 2014-06)
<b>Fibrate:</b>	
Fenofibrat C10AB05 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Hennig® 2012-07)</li> </ul>
Bezafibrat C10AB02 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat AbZ Pharma® 2014-08)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> Primäre Prävention: Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...] (FI Gevilon® 2014-01)
<b>Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder):</b>	
Colestyramin C10AC04 generisch	Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin-ratiopharm mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterolämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.  Colestyramin-ratiopharm als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. [...] Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Colestyramin ratiopharm® 2014-01)
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden. [...] (FI Cholestagel® 2012-02)
<b>Andere Lipidsenker:</b>	
Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<u>Primäre Hypercholesterinämie</u> EZETROL ist zusammen mit einem HMGCöA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. (FI Ezetrol® 2013-07)
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy®	<u>Hypercholesterinämie</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>• Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> [...] Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. (FI Inegy® 2015-01)
Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05	<u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>-· Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht</li> <li>-· Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden</li> </ul> Atozet enthält Ezetimib und Atorvastatin. Es wurde gezeigt, dass Atorvastatin die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert [...]. Eine positive Wirkung von Atozet oder Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	(FI Atozet® 2015-02)
Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat® (nicht am Markt verfügbar)	[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)). (FI Lidorat® 2015-01)
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan® (nicht am Markt verfügbar)	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase- Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer- Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen. (FI Niaspan® 2008-06)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-B-017 Alirocumab**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25.03.2015

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Alirocumab</a> .....	11
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien</a> .....	11
<a href="#">Systematische Recherche</a> .....	12
<a href="#">IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</a> .....	13
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	18
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	18
<a href="#">Leitlinien</a> .....	24
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	28
<a href="#">Primärstudien</a> .....	29
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</a> .....	30
<a href="#">Literatur</a> .....	31
<a href="#">Anhang</a> .....	33

## Indikation für die Recherche bei Alirocumab

Praluent<sup>®</sup> 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.

Die Wirkung von Praluent<sup>®</sup> auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“



## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hypercholesterolämie**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre (*ggf. anpassen*) eingeschränkt und die Recherche am 17.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **696** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **72** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **13** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CVD	cardio vascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FH	familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL(-C)	low-density lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein a
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PHC	primary hypercholesterolemia
TC	total cholesterol
TG	Triglyceride
TM	Trade mark
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2011 [1]</b></p> <p><b>Ezetimib bei Hypercholesterinämie</b> Abschlussbericht A10-02 (Nutzenbewertung)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insgesamt wurden 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.</li><li>• Die Studien untersuchten auf der Basis einer Therapie mit Statinen die zusätzliche Gabe von Ezetimib im Vergleich zu Placebo (ENHANCE) bzw. zu Nicotinsäure (ARBITER-6-HALTS).</li><li>• Die Studie ENHANCE war eine 24-Monats-Studie mit insgesamt 720 Patienten, die 14-Monats-Studie ARBITER-6-HALTS schloss insgesamt 363 Patienten ein. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie lagen nicht vor.</li></ul> <p><b>Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ezetimib und Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) für die Zielgrößen Gesamtmortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, <math>p = 0,578</math>) und vaskuläre kardiale Mortalität (2 / 357 vs. 1 / 363, <math>p = 0,578</math>). Vaskuläre zerebrale und vaskuläre nichtkardiale / nichtzerebrale tödliche Ereignisse traten nicht auf.</li><li>• Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) lag für die Zielgröße Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Ezetimib vor (7 / 176 vs. 1 / 187, <math>p = 0,028</math>).</li><li>• Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wurde als hoch bewertet, da unklar blieb, ob die Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Angesichts der Tatsache, dass der Anteil der Studienabbrecher in der Nicotinsäuregruppe größer war (27 Patienten, 14 %) als in der Ezetimibgruppe (9 Patienten, 5 %), kann das Ergebnis nicht als sicher angesehen werden.</li><li>• Aus der Studie wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials kein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ezetimib abgeleitet. Hinsichtlich der Zielgröße vaskuläre kardiale Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 / 176 vs. 1 / 187, <math>p = 0,110</math>). Auch das Ergebnis für diesen Endpunkt ist potenziell hoch verzerrt, weil die Studienabbrecher nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Daten zu zerebralen oder nichtkardialen/nichtzerebralen Todesfällen lagen nicht vor.</li><li>• Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.</li></ul> <p><b>Vaskuläre Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die erhobenen vaskulären kardialen Ereignisse Myokardinfarkt (3 / 357 vs. 2 / 363 Patienten mit Ereignis, <math>p = 0,666</math>) und Revaskularisierungen (6 / 357 vs. 5 / 363 Patienten mit Ereignis, <math>p = 0,789</math>).</li><li>• Wieder-belebungen nach Herzstillstand traten nicht auf.</li><li>• Hinsichtlich der vaskulären zerebralen Morbidität (Schlaganfälle) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen vor (1 / 357 vs. 1 / 363, <math>p &gt; 0,999</math>). Daten zur vaskulären nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.</li><li>• Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils</li></ul>
---	---

zusätzlicher Statingabe) zeigte sich hinsichtlich der vaskulären kardialen Morbidität (Revaskularisierungen) kein statistisch signifikanter Unterschied (3 / 165 vs. 0 / 160 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,091$ ).

- Das Verzerrungspotenzial wurde hierbei als hoch bewertet, da Patienten, die die Studie abgebrochen haben, nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden und zudem ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (Ezetimibgruppe: 5 % Studienabbrecher, Nicotinsäuregruppe: 14 % Studienabbrecher). Daten zur zerebralen sowie zur nichtkardialen/nichtzerebralen Morbidität lagen nicht vor.
- Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße vaskuläre Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Kombinierte Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität**

- Der Vergleich von Ezetimib mit Placebo (bei jeweils zusätzlicher Simvastatingabe) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den kombinierten Endpunkt (10 / 357 vs. 7 / 363 Patienten mit Ereignis,  $p = 0,464$ ) bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und koronarer Revaskularisierung.
- Für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) erlitten mehr Patienten aus der Ezetimibgruppe als aus der Nicotinsäuregruppe ein Ereignis des kombinierten Endpunkts bestehend aus Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung und Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (9 / 165 vs. 2 / 160 Patienten mit Ereignis).
- Der beobachtete Unterschied war dabei statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Die zu diesem Endpunkt berichteten Daten sind allerdings nicht ausreichend ergebnissicher. Zum einen wurde in der Ergebnisdarstellung eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts nicht berichtet („Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms“). Die Anfrage bei dem für die Studiendurchführung verantwortlichen Zentrum sowie bei dem Co-Sponsor der Studie (Firma Abbott) ergab keine klärende Information. Zum anderen ist die Auswertung zusätzlich auch aufgrund des großen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, und des auffälligen Unterschieds der Raten zwischen den beiden Behandlungsgruppen (höherer Anteil an Studienabbrechern in der Nicotinsäuregruppe) als nicht ausreichend ergebnissicher anzusehen. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die Nutzenbewertung ein.
- Zusammenfassend ergab sich für die kombinierten Endpunkte aus Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Informationen zur Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen lediglich für den Vergleich von Ezetimib mit Nicotinsäure (bei jeweils zusätzlicher Statingabe) vor.
- Allerdings wurden keine detaillierten Ergebnisse zu dieser Zielgröße dargestellt, sondern lediglich berichtet, dass weder zu Studienbeginn noch zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da keine Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und den durchgeführten Analysen vorliegen.</li> <li>• Es ergab sich für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Nutzen von Ezetimib gegenüber Placebo bzw. für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib gegenüber Nicotinsäure.</li> </ul> <p><b>Unerwünschte Ereignisse:</b></p> <p>Zusammenfassend ergab sich für die unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Schaden von Ezetimib gegenüber Placebo. Im Vergleich zu Nicotinsäure ergab sich für diese Zielgrößen ebenfalls weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib.</p> <p><b>Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Basis der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen.</li> </ul> <p><b>Fazit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.</li> <li>• Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> <li>• Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen größeren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Dies gilt sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie. Für die Monotherapie lagen keine Studien vor.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014 [2]</b></p> <p><b>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)</b></p>	<p><b>§ 3 Indikationen</b></p> <p>(1) LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann.</li> </ul> <p>Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.</p> <p>(2) LDL-Apheresen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung können nur durchgeführt werden bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschluss-krankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen).</p> <p>(3) Immunapheresen bei aktiver rheumatoider Arthritis können nur durchgeführt werden bei Patienten, die auf eine mindestens sechsmonatige Behandlung mit mindestens drei Basistherapeutika (eines davon Methotrexat) in adäquater Dosierung und darüber hinaus auf die Behandlung mit Biologika (TNF-alpha-Inhibitoren und/oder Interleukin-1-Inhibitoren) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation gegen diese Arzneimittel besteht. Ein Behandlungszyklus umfasst bis zu zwölf Immunapheresen, jeweils im wöchentlichen Abstand. Eine Wiederholung des Behandlungszyklus soll nur erfolgen, wenn mit dem ersten Zyklus ein relevanter klinischer Erfolg erreicht wurde (dokumentiert anhand validierter Aktivitäts-Scores, z. B.</p>

	<p>DAS-Score oder ACR-Score), und bedarf einer erneuten Genehmigung gemäß §§ 2 und 8.</p> <p><b>§ 9 Auswahl des Verfahrens</b></p> <p>(1) Die Auswahl des Verfahrens zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 oder bei isolierter Lp(a)-Erhöhung gemäß § 3 Absatz 2 erfolgt für jeden Einzelfall in Abstimmung zwischen dem behandelnden Arzt und dem begutachtenden Arzt unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes.</p> <p>(2) Zur LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie gemäß § 3 Absatz 1 dürfen ausschließlich Verfahren angewandt werden, die eine Absenkung des jeweiligen LDL-Ausgangswertes um mindestens 60% je Therapiesitzung bei höchstens 6 Stunden Dauer erreichen.</p> <p>(3) Zur Apherese bei rheumatoider Arthritis gemäß § 3 Absatz 3 darf nur die Immunapherese mittels Adsorbersäulen mit an Silikat gebundenem Staphylokokkenprotein-A verwendet werden.</p>
<p><b>G-BA, 2003 [3]</b></p> <p><b>Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen</b></p> <p>Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.</p> <p>Stand: <b>25.07.2003</b></p>	<p><u>„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen</li> <li>• Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidity wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren</li> <li>• Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt</li> <li>• Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat</li> <li>• Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell "austherapierten" Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein."</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2011 [4]</b></p> <p><b>Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung</b></p>	<p>I. Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend §35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Pitavastatin gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß §35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.</p> <p>II. Die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 in Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juli 2011 (BANz. S. 2817),</p>

<p><b>HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011</b></p>	<p>wird wie folgt neu gefasst:          „Stufe: 2          Wirkstoffgruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer, Festbetragsgruppe Nr.: 1, Status: verschreibungspflichtig          Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:          Atorvastatin 30,7          Atorvastatin calcium-3-Wasser          Fluvastatin 57,8          Fluvastatin natrium          Lovastatin 26,2          Pitavastatin 2,3          Pitavastatin hemicalcium          Pravastatin 26,4          Pravastatin natrium          Rosuvastatin 11,7          Rosuvastatin calcium          Simvastatin 28,9          Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen, Darreichungsformen: Hartkapseln, Kapseln, Filmtabletten, Retardtabletten, Tabletten“</p>
<p><b>G-BA, 2009 [5]</b></p> <p><b>Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib</b></p>	<p><u>Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird,</li> </ul> <p><u>Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,</li> <li>• homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</li> </ul> <p>Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen).</p> <p>Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder</li> <li>• eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote</li> <li>• Hypercholesterinämie vorliegt oder das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder</li> <li>• eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.</li> </ul>

## Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<p><b>Luo L, et al. 2015 [6]</b></p> <p><b>Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis aimed to examine critically the evidence for safety by analyzing trials comparing ezetimibe-statin combination therapy with statin monotherapy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients &gt;18 years of age diagnosed with hypercholesterolemia, whose low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were above NCEP ATP III guidelines  Intervention: coadministration of ezetimibe and statins (treatment duration&gt;4 weeks)  Komparator: statin monotherapy (treatment duration&gt;4 weeks)  Endpunkt: serious adverse events, treatment discontinuations, allergic reactions or rashes, patients with alanine aminotransferase (ALT) <math>\geq 3x</math> upper limit of normal (ULN), patients with aspartate aminotransferase (AST) <math>\geq 3x</math> ULN, gastrointestinal adverse events, and patients with creatine kinase (CK) &gt;10x ULN</p> <p>Suchzeitraum: January 2002 to April 2014  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool, risk of bias was not used as an exclusion criterion</p> <p>Heterogenität: <math>\chi^2</math> test and its results, p value and I2 statistic used, fixed-effects models used for the meta-analysis</p> <p>Publication bias: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Nur 8 der 20 Studien mit PHC-PatientInnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S: simvastatin; A: atorvastatin; L: lovastatin; P: pravastatin eingesetzt</li> <li>• Studiendauer 6 oder 12 Wochen (n = 2 bzw. 6)</li> </ul> <p><u>Gesamtergebnisse</u></p> <p>Coadministration of ezetimibe and statins did not result in significant increases in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• total adverse events (30% vs 29%, p=0.34),</li> <li>• serious adverse events (2% vs 1.6%, p=0.81),</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• treatment discontinuation (3.5% vs 2.9%, p=0.22),</li> <li>• gastrointestinal adverse events (5% vs 4%, p=0.08),</li> <li>• allergic reaction or rash (0.9% vs 1.3%, p=0.33),</li> <li>• creatine kinase(CK) &gt;10x upper limit of normal (ULN) (0.2% vs 0.2%, p=0.86),</li> <li>• alanine aminotransferase(ALT) ≥3x ULN (0.5% vs 0.4%, p=0.96),</li> <li>• aspartate aminotransferase(AST) ≥3x ULN (0.4% vs 0.4%, p=0.58).</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The incidence of adverse events was similar between ezetimibe–statin combination therapy and statin monotherapy, thus, we recommend combination therapy for patients with hypercholesterolemia at high risk for cardiovascular and cerebrovascular disease.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PHC-PatientInnen nicht als Subgruppe untersucht</i></li> <li>• <i>Arten der PHC nicht spezifiziert</i></li> <li>• <i>Komorbiditäten wie Diabetes oder KHK kein Ausschlussgrund</i></li> <li>• <i>Angeben zu Col und Finanzierung fehlen</i></li> </ul>
<p><b>Jiang Z, et al. 2014 [7]</b></p> <p><b>Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b></p>	<p>1. Fragestellung The present study represents, to the best of our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to examine both the efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with <b>primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia</b> (without co-morbidities) Intervention: pitavastatin Komparatoren: simvastatin Endpunkte: LDL-C, TC, TG and HDL-C</p> <p>Suchzeitraum: bis Januar 2014 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5 RCTs/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</p> <p>Heterogenitätsanalysen: determined by the Chi-square test, fixed-effects model if I2 value was ≤50 %, random-effects model if I2 statistic was &gt;50 %</p> <p>Publication bias: funnel plot used</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• two studies compared 20 mg simvastatin with 2 mg pitavastatin</li> <li>• three trials compared 40 mg simvastatin with 4 mg pitavastatin</li> <li>• metaanalysis included 4 RCTs/1 468 subjects</li> <li>• similar efficacy of pitavastatin (versus simvastatin) in lowering LDL-C:</li> </ul>



	<p>mean difference -0.09 %; 95 % CI -0.21 to 0.02</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pitavastatin also had similar effects to simvastatin on other major aspects of plasma lipids, including TC, TG and HDL-C</li> <li>• most common adverse events: headache, nasopharyngitis, gastrointestinal symptoms, transaminase elevation, constipation, myalgia</li> <li>• none of the adverse effects differed significantly between groups</li> <li>• numbers of serious adverse events and discontinuations of intervention were higher in studies with higher dosage</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In clinical trials, pitavastatin was comparable to simvastatin in both efficacy and safety profile. Large scale, high-quality observational studies are required to determine whether the advantage of pitavastatin in metabolism profiles could be translated into noticeable benefits.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>study supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (Grant number 81370375 to Ding Zhi Fang)</i></li> <li>• <i>no conflicts of interest to disclose</i></li> <li>• <i>Arten der PHC nicht spezifiziert</i></li> <li>• <i>Endpunkte nicht offensichtlich patientenrelevant, Validität als Surrogatendpunkte nicht diskutiert</i></li> </ul>
<p><b>Guo J, et al. 2012 [8]</b></p> <p><b>Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin With Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia</b></p>	<p>1. Fragestellung The present study tested the safety of coadministration of statin with fenofibrate.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: <b>combined hyperlipidemia</b> Intervention: statin-fenofibrate combination therapy Komparatoren: statin monotherapy Endpunkte: adverse events during follow-up including discontinuation because of any adverse event, any adverse events, adverse events related to study drug, serious adverse events, adverse liver events, adverse muscle events</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2011 Anzahl der eingeschlossenen Studien: 6 Studien/1 628 subjects</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: data on study quality collected (allocation, blinded issues, rate of patients lost to follow-up)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q and I2 statistics used, fixed-effects metaanalysis models used</p> <p>Publication bias. k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin used</li> <li>• discontinuation attributed to any adverse events (six trials): 4.5% vs. 3.1 %, p = 0.20</li> <li>• any adverse events (five trials): 42% vs. 41%, p = 0.82</li> <li>• adverse events related to study drug (three trials): 10.9% vs. 11.0%, p = 0.95</li> <li>• serious adverse events (four trials): 2.0% vs. 1.5%, p = 0.71</li> <li>• Incidence of alanine aminotransferase and/or aspartate aminotransferase &gt;3 times upper limit of normal in the combination therapy arm was significantly higher than in the statin monotherapy arm (3.1% vs. 0.2%, p = 0.0009)</li> <li>• no case of myopathy or rhabdomyolysis was reported</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, statin-fenofibrate combination therapy was tolerated as well as statin monotherapy. Physicians should consider statin-fenofibrate combination therapy to treat patients with mixed dyslipidemia.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur in PubMed gesucht</li> <li>• Keine Angaben zu Col und Finanzierung</li> </ul>
<p><b>Zechmeister I, et al. 2009 [9]</b></p> <p><b>Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie</b></p>	<p>6. Fragestellung Ist die LDL-Apherese bei Patienten mit familiärer und therapierefraktärer Hypercholesterinämie eine wirksame und sichere Alternative zur alleinigen medikamentösen Therapie inkl. diätetischer Maßnahmen?</p> <p>7. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie <b>homozygoter und therapierefraktärer heterozygoter</b> Ausprägung Intervention: LDL-Apherese (+ medikamentöse Lipidsenkung) nach folgenden Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dextransulfatverfahren</li> <li>• Immunadsorption</li> <li>• Lipidfiltration</li> <li>• Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.)</li> <li>• Direkte Adsorption von Lipoproteinen aus Vollblut (DALI)</li> </ul> <p>Komparator: medikamentöse Therapie inkl. Diät Endpunkte: Kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Senkung des LDL, Nebenwirkungen Suchzeitraum: bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/k.A. Qualitätsbewertung der Studien: Die Beurteilung der internen Validität der Studien basiert auf dem Internen Manual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA), GRADE</p> <p>8. Ergebnisdarstellung</p>

- keine Primärstudien mit der Kontrollintervention „nur medikamentöse Lipidsenkung“, die die gewählten Endpunkte untersuchen, gefunden
- drei unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, vier Zeitserien und drei öffentlich finanzierte systematische Übersichtsarbeiten\* (mit insgesamt 23 Primärstudien, auch älteren Datums) eingeschlossen
- angewendete Apheresetechniken unterschiedlich, am häufigsten DALI- und Dextransulfatverfahren
- Frage nach der Wirksamkeit der Lipidapherese in Bezug auf klinische Endpunkte nicht verlässlich zu beantworten, zentrale Probleme: fehlende Kontrollgruppen, Verwendung von Surrogatparametern (insbesondere Reduktion des LDL-Spiegels)
- hinsichtlich Lebensqualität weisen Angaben zur Angina-pectoris-Symptomatik auf eine Verbesserung hin, Darstellung sehr allgemein ohne Anwendung konkreter Lebensqualitätsinstrumente, Verlässlichkeit aus o.g. Gründen eingeschränkt
- in den Übersichtsarbeiten vereinzelt kontrollierte Studien älteren Datums vorhanden, untersuchen jedoch nicht die definierten Outcomes, ältere Studien, die relevante klinische Endpunkte berücksichtigen, sind von eingeschränkter Qualität, Frage nach Wirksamkeit auch hier nicht verlässlich zu beantworten, Verbesserung der Symptomatik als möglich, aber nicht gesichert beschrieben
- häufigst genannte Nebenwirkungen (1–13% der durchgeführten Einzelbehandlungen): vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie
- schwerere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schock: bezogen auf alle Behandlungen selten beschrieben (< 1%)
- Einschätzung allgemeiner Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt unsicher
- in betreffenden Studien weniger kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Revaskularisationen in Apheresegruppen im Vergleich zur medikamentösen Behandlung, Ergebnisse nicht signifikant, Aussagekraft zusätzlich durch mögliches „confounding“ eingeschränkt

\* Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004

#### 9. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig.

	<p><i>10. Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>erstellt im Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, Österreich</i></li><li>• <i>Studienpopulationen heterogen (z.B. teilweise nur Personen mit homozygoter oder heterozygoter Hypercholesterinämie, teilweise auch andere Formen von Hypercholesterinämie)</i></li></ul>
--	---

## Leitlinien

<p><b>DeMott K, et al. 2008</b> <b>[10]</b></p> <p><b>NICE</b></p> <p>Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia (CG71)</p>	<p>Fragestellung(en)</p> <p>7. What is the effectiveness of aggressive (maximal) cholesterol lowering in people with FH using pharmacological therapy?</p> <p>8. What is the effectiveness in improving outcome in individuals with FH of the following monotherapy i.e.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins versus placebo</li> <li>• Resins versus placebo</li> <li>• Niacin versus placebo</li> <li>• Fibrates versus placebo</li> <li>• Fish oils (omega 3 fatty oils) versus placebo</li> <li>• Ezetimibe versus placebo</li> </ul> <p>in improving outcome in individuals with FH?</p> <p>9. What is the effectiveness of the following adjunctive pharmacotherapy with statins in individuals with FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins and resins</li> <li>• Statins and niacin</li> <li>• Statins and fibrates</li> <li>• Statins and fish oils</li> <li>• Statins and resins with nicotinic acid</li> <li>• Statins and ezetimibe?</li> </ul> <p>10. What is the clinical and cost effectiveness of the following interventions to reduce LDL cholesterol and improve outcome in people with either heterozygous FH or homozygous FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apheresis alone versus no intervention/usual care</li> <li>• Apheresis and drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Plasmapheresis &amp; drug therapy versus drug therapy alone</li> <li>• Ileal bypass versus no intervention (heterozygote)</li> <li>• Apheresis versus plasmapheresis</li> </ul>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und informale Konsensusprozesse - eigene Checklisten – externes und internes Konsultationsverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Update: Following the recent surveillance review which checks the need to update CG71, this guideline should not be updated at this time. This guideline will be checked again for update at its scheduled time point (Next review date: September 2016)</li> <li>– Suchzeitraum: bis Ende 2007</li> <li>– <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Empfehlungen nicht mit Literaturstellen verknüpft (intransparente Darstellung)</i></li> </ul> </li> </ul>

	<p>LoE: siehe Anhang dieser Synopse</p> <p>GoR: schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>2.11.2 Related NICE Guidance</p> <p>Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal 132 (2007). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/TA132">www.nice.org.uk/TA132</a> (siehe unten in dieser Synopse)</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise (aus der html-basierten online-Version)</p> <p><b>1.3.1 Drug treatment</b></p> <p><u>Adults</u></p> <p>1.3.1.2 Statins should be the initial treatment for <u>all adults with FH</u>.</p> <p>1.3.1.6 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.</p> <p>1.3.1.7 Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11).</p> <p>1.3.1.8 Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of <u>adults with heterozygous-familial hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serum total or LDL-C concentration is not appropriately controlled (as defined in recommendation 1.3.1.10) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy (as defined in recommendation 1.3.1.11) and</li> <li>• consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin.</li> </ul> <p>1.3.1.10 For the purposes of this guidance, appropriate control of cholesterol concentrations should be based on individualised risk assessment in accordance with national guidance on the management of cardiovascular disease for the relevant populations.</p> <p>1.3.1.11 For the purposes of this guidance, intolerance to initial statin therapy should be defined as the presence of clinically significant adverse effects from statin therapy that are considered to represent an unacceptable risk to the patient or that may result in compliance with therapy being compromised. Adverse effects include evidence of new-onset muscle pain (often associated with levels of muscle enzymes in the blood indicative of muscle damage),</p>

significant gastrointestinal disturbance or alterations of liver function tests.

1.3.1.15 Adults with FH with intolerance or contraindications to statins or ezetimibe should be offered a referral to a specialist with expertise in FH for consideration for treatment with either a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid, or a fibrate to reduce their LDL-C concentration.

1.3.1.16 The decision to offer treatment with a bile acid sequestrant (resin), nicotinic acid or a fibrate in addition to initial statin therapy should be taken by a specialist with expertise in FH.

1.3.1.17 Healthcare professionals should exercise caution when adding a fibrate or nicotinic acid to a statin because of the risk of muscle-related side effects (including rhabdomyolysis). Gemfibrozil and statins should not be used together.

1.3.1.18 Adults with FH who are prescribed nicotinic acid should be offered advice on strategies that reduce flushing. Such advice should include taking low initial doses with meals and/or aspirin 30 minutes before the first daily dose.

#### Children and young people

1.3.1.20 Lipid-modifying drug therapy for a child or young person with FH should usually be considered by the age of 10 years. The decision to defer or offer lipid-modifying drug therapy for a child or young person should take into account:

- their age
- the age of onset of coronary heart disease within the family, and
- the presence of other cardiovascular risk factors, including their LDL-C concentration.

1.3.1.22 When the decision to initiate lipid-modifying drug therapy has been made in children and young people, statins should be the initial treatment. Healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should choose a statin that is licensed for use in the appropriate age group.

1.3.1.23 Statin therapy for children and young people with FH should usually be prescribed at the doses specified in the 'British national formulary (BNF) for children'.

1.3.1.24 In exceptional instances, for example, when there is a family history of coronary heart disease in early adulthood, healthcare professionals with expertise in FH in children and young people should consider offering:

- a higher dose of statin than is licensed for use in the appropriate age group, and/or
- more than one lipid-modifying drug therapy, and/or
- lipid-modifying drug therapy before the age of 10 years.

1.3.1.29 Healthcare professionals should consider offering fat-soluble vitamin (vitamins A, D and K) and folic acid supplementation for adults or

	<p>children/young people with FH who are receiving long-term treatment with bile acid sequestrants (resins).</p> <p>1.3.1.31 When the decision has been made to offer adults or children/young people with FH treatment with a statin, baseline liver and muscle enzymes (including transaminases and creatine kinase, respectively) should be measured before initiation of therapy. However, people with raised liver or muscle enzymes should not routinely be excluded from statin therapy.</p> <p><b>1.3.3 Specialist treatment</b></p> <p><u>LDL-lowering apheresis</u></p> <p>1.3.3.2 In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of <u>people with heterozygous FH</u>. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry.</p>
--	--



## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre, University of Birmingham. 2013 [11]</b>          AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia</p> <p>Anm FB Med: AMG 145 = Evolocumab</p>	<p><b>Target Group</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary hyperlipidaemia: heterozygous familial (He-FH) and non-familial forms – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Mixed dyslipidaemia – alone or in combination with a statin.</li> <li>• Primary homozygous familial hypercholesterolaemia (Ho-FH) – as adjunct to other lipid-lowering therapies (e.g. statins or LDL apheresis).</li> </ul> <p><b>EXISTING COMPARATORS and TREATMENTS</b></p> <p>Guidelines recommend that patients with primary hyperlipidaemia should undergo a formal risk assessment (such as the Framingham risk equation) to ascertain their risk of developing CVD. This incorporates factors such as the patient's age, sex, systolic blood pressure, TC, HDL-C, smoking status, and left ventricular hypertrophy. For those patients judged to be at high risk, the first step is to instigate lifestyle changes including dietary modification, smoking cessation, and exercise if possible. Drug therapy, may be considered where this is ineffective, or in patients with FH.</p> <p>Current pharmacological treatment options for hyperlipidaemia in the primary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statin therapy – statins licensed for use in the UK include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Simvastatin</li> <li>○ Pravastatin</li> <li>○ Fluvastatin</li> <li>○ Atorvastatin</li> <li>○ Rosuvastatin</li> </ul> </li> <li>• Ezetimibe – if the patient has contraindications or is intolerant to statins. May be used in combination with statins if serum total LDL-C concentration is not appropriately controlled.</li> </ul> <p>Current treatment options for hyperlipidaemia in the secondary prevention of CVD include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statins.</li> <li>• Nicotinic acid with an anti-flushing agent such as laropirant, in combination with a statin or as monotherapy.</li> <li>• Fibrates and anion exchange resins – for severe isolated hypertriglyceridaemia (TG &gt;10 mmol/L) but where this co-exists with hypercholesterolaemia (i.e. in mixed hyperlipidaemia), LDL-reduction remains the priority and thus statins tend to remain first-line. May be considered for secondary prevention in people with CVD who are unable to tolerate statins or in FH in combination with a statin.</li> <li>• Specialist treatment for Ho-FH, and in exceptional cases, for He-FH.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LDL lowering apheresis may be given in the event of an inadequate response to lipid modifying drug therapy.</li> <li>○ Liver transplantation after lipid modifying drug therapy and LDL apheresis.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>IMPACT – SPECULATIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduced LDL-C levels and dyslipidaemia resulting in decreased risk of CVD</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• need for SC injections. Training required for patients and staff. Some patients may be unable to self-administer (expert clinical opinion)</li> </ul>
<p><b>AkdÄ. 2012 [12]</b> Arzneiverordnung in der Praxis (AVP): Fettstoffwechselstörungen</p>	<p><b>Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen</b></p> <p><u>Familiäre Hypercholesterinämie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr hohes kardiovaskuläres Risiko erfordert per se Indikationsstellung zur lipidsenkenden Behandlung</li> <li>• plazebokontrollierte klinische Studien kaum zu rechtfertigen – liegen nicht vor</li> <li>• Aussagekraft von klinischen Studien zum Vergleich verschiedener Lipidsenker bei heterozygoter FH beschränkt wegen Surrogatparametern wie die Intima-Media-Dicke</li> <li>• Hinweise aus Kohortenstudien unsicher</li> <li>• Behandlung der FH begründet sich vor allem aus Extrapolation der Ergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien zur polygenen Hypercholesterinämie</li> <li>• nach Leitlinie von NICE zur FH Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration von über 50 % gegenüber Ausgangswert empfohlen</li> <li>• Therapeutika der ersten Wahl: Statine in hoher Dosierung,</li> <li>• bei nicht ausreichender Wirkung kombiniert mit weiteren Lipidsenkern</li> <li>• Lipidapherese für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hypercholesterinämien wie z. B. die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) und sonstige therapierefraktäre heterozygote Manifestationen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko</li> </ul>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2010 [13]</b> Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia.</p>	<p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who would otherwise be initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) but who are unable to do so because of contraindications to initial statin therapy.</p> <p>Ezetimibe monotherapy is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who are intolerant to statin therapy.</p> <p>Ezetimibe, coadministered with initial statin therapy, is recommended as an option for the treatment of adults with <u>primary (heterozygous-familial or non-familial) hypercholesterolaemia</u> who have been initiated on statin therapy (as per NICE guidance TA 94 in adults with non-familial hypercholesterolaemia) when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• serum total or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration is not appropriately controlled (as defined in section 1.5) either after appropriate dose titration of initial statin therapy or because dose titration is limited by intolerance to the initial statin therapy</li> <li>• consideration is being given to changing from initial statin therapy to an alternative statin</li> </ul>

### Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 17.02.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw
5	#1 or #2
6	#3 or #4
7	#6 and #5
8	#7 from 2010-2015

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia/drug therapy"
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	(((((therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR decrease[Title/Abstract]) OR lower[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
8	#6 OR #7
9	(#8) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.02.2015

#	Suchfrage
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
5	(#4) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/17"[PDAT])

## Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ezetimib bei Hypercholesterinämie (Abschlussbericht A10-02). Köln (GER): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90). [https://www.iqwig.de/download/A10-02\\_Abschlussbericht\\_Ezetimib\\_bei\\_Hypercholesterinaemie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL\\_2014-07-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a Absatz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Pitavastatin) nach §35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 18. August 2011. Berlin (Ger): G-BA 2011; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18\\_35a\\_HMG-CoA-Reduktasehemmer\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1377/2011-08-18_35a_HMG-CoA-Reduktasehemmer_BAnz.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV Therapiehinweis zu Ezetimib. Berlin (Ger): G-BA 2009; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1198/2009-12-17-AMR4-Ezetimib_ZD.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
6. Luo L, Yuan X, Huang W, Ren F, Zhu H, Zheng Y, Tang L. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015; .
7. Jiang Z, Gong RR, Qiu L, Wang Q, Su M, Liu XJ, Hu MS, Lin J, Fang DZ. Efficacy and safety of pitavastatin versus simvastatin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig 2014; 34 (9): 599-608.
8. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, Hou R, Qin Y. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (2): 1296-301.
9. Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.
10. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia.

London (UK): National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>, Zugriff am 17.02.2015.

11. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). AMG 145 for hyperlipidaemia and mixed dyslipidaemia. Birmingham (UK): NIHR HSC 2013; [www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145\\_Mar13.pdf](http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2030/2369.4ce30d11.AMG145_Mar13.pdf), Zugriff am 17.02.2015.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). AVP: Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis: Fettstoffwechselstörungen, 3 Auflage 2012; Band 39 (Sonderheft 1): -(Therapieempfehlungen). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>, Zugriff am 17.02.2015.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypercholesterolaemia - ezetimibe: review decision - November 2010. Review of NICE Technology Appraisal Guidance No 132; Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia (TA132). London (UK): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta132/documents/ta132-hypercholesterolaemia-ezetimibe-review-update-august-2011>, Zugriff am 17.02.2015.

## Anhang

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies  High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

**Abbildung 1: aus DeMott K, et al. 2008**