

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

##### *Gesamtmortalität*

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

#### *Morbidität*

##### *Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (MACE) und dessen Einzelkomponenten*

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

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

##### *Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz*

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

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

### *Nebenwirkungen*

#### Gesamtraten SUE und Abbruch wegen UE

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

#### Spezifische UE

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

#### ***Weitere vom pU vorgelegte Studie OUTCOMES***

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

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

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

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

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

Die Studie OUTCOMES ist für die Nutzenbewertung damit nicht relevant.

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

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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