

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab begleitend zu einer Diät und ggf. anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer oder nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie:

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
A	Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen <sup>b,c</sup>	Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung
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
C	Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) <sup>d</sup>

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

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

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

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

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

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

## **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

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

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

### ***Fragestellung B***

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

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

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

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

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

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

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

### ***Fragestellung C***

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Alirocumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.