

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alirocumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. einem Statin und / oder anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 8 Jahren und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.
c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.
d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Für Fragestellung 1, Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2, Kinder ab 8

Jahren und Jugendliche mit HeFH, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab. Er benennt für diese Fragestellung nur die Low-density Lipoprotein (LDL)-Apherese, nicht jedoch Evolocumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie identifiziert. Die vom pU lediglich ergänzend dargestellte Studie EFC14643 ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alirocumab geeignet.

Die EFC14643 ist eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Alirocumab mit Placebo mit doppelblinder Behandlung über 24 Wochen, gefolgt von einer 80-wöchigen offenen Behandlungsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Alirocumab erhielten. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 und 17 Jahren mit diagnostizierter HeFH, die trotz Statin-Behandlung mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie oder bei Statinintoleranz trotz Behandlung mit anderen (nicht statinbasierten) lipidmodifizierenden Therapien unzureichend kontrolliert war. Insgesamt hatten in der Q4W-Kohorte (zulassungskonforme Gabe von Alirocumab alle 4 Wochen) 8 Patientinnen und Patienten (10 %) eine Statinintoleranz. 22 der 71 mit Statin behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die maximal tolerierbare Statindosis (31 %), wobei bei 47 als Begründung, warum keine Intensivierung der Therapie erfolgte „regionale Praxis oder lokale Leitlinie“ angegeben war. Die bei Studieneinschluss bestehende lipidmodifizierende Therapie musste mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis gegeben worden sein und durfte während der doppelblinden Behandlungsphase nicht modifiziert werden. Evolocumab und LDL-Apherese wurden in der Studie nicht verabreicht.

Die Studie erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da einerseits die bestehende unzureichende lipidmodifizierende Therapie nicht angepasst werden durfte und somit eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher

Maßgabe (entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1) nicht eingesetzt wurde. Andererseits wurden auch Evolocumab und LDL-Apherese in der Studie nicht eingesetzt, sodass die Studie auch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Fragestellung 2 ermöglicht. Da ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund regionaler Praxis oder lokaler Leitlinien keine Intensivierung der Statintherapie erhielt, ist zudem nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung von Alirocumab eine Vortherapie mit einer maximal tolerierbaren Statindosis erhielten.

Unabhängig davon beträgt die doppelblinde Behandlungsdauer der Studie lediglich 24 Wochen. Die Behandlung mit Alirocumab dient der Langzeitbehandlung einer chronischen Erkrankung mit dem primären Ziel der Reduktion des LDL-C-Wertes zur kardiovaskulären Risikoreduktion. Um langfristige Effekte von Alirocumab auf patientenrelevante Endpunkte beurteilen zu können, ist daher eine längere kontrollierte Behandlungsphase notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alirocumab.

Tabelle 3: Alirocumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit HeFH ^b , bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	Evolocumab ^c (ab 10 Jahren) oder LDL-Apherese ^d (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Anwendung von Alirocumab gemäß Zulassung begleitend zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

c. Die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.

d. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist hinsichtlich der ambulanten Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren zu berücksichtigen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low-density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.