

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

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

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## 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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit auch bei Frauen und älteren Patienten (&gt; 65 Jahre).</p> <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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Alirocumab</b></p> <p>Alirocumab ist ein Vertreter der Wirkstoffklasse der PCSK9-Hemmer. 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	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. 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="327 863 1171 1190"> <thead> <tr> <th>Frage- stellung</th> <th>Patientenpopulation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td>Patienten, für die Statine als Therapie infrage kommen<sup>b,c</sup></td> <td>Maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td>Patienten, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt<sup>c</sup></td> <td>anderer Lipidsenker (<b>Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer</b>) als Monotherapie</td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td>Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind</td> <td>LDL-Apherese (als „Ultima Ratio“ bei therapierefraktären 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. 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 therapierefraktären 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 therapierefraktären 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 (wenngleich die Leitlinie die Interventionsschwellen äußerst niedrig setzt) (3). Dass LDL-C-Werte nicht über alle Wirkstoffklassen von Lipidsen-</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>kern ohne Beleg als valider Surrogatparameter 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 ab-</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>zugrenzen, die Statine gar nicht einnehmen können (Population B), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll.</p> <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</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>(egal ob mit oder ohne Statine, aber unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten, Interaktionsgefahren etc. für alle Mittel) und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung in Abhängigkeit 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 er-</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)
	scheint jedoch notwendig, je nach individuellem Risiko der Patienten Indikationsschwellen und Zielwerte für das LDL-C im Rahmen von LDL-Apheresen zu formulieren. Erst durch eine solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Alirocumab darstellen würde.	
IQWiG Dosierbewertung, S. 9  IQWiG Dosierbewertung, S. 15  IQWiG Dosierbewertung, S. 17	<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-Aphärese bei Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleicht, die stabil mit einer LDL-Apherese behandelt werden.</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, S. 29</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 21</p>	<p><b>Ein-/Ausschlusskriterien</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u> Auf S. 29 im Modul 4A beschrieben.</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 dreiarmlige 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>	

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>Um kardiovaskuläre Endpunkte zu beurteilen, ist eine Studiendauer von 12 Monaten das absolute Minimum, eher aber noch 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>	

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>	<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 war (beispielsweise erhielten nur 10–65 % der Patienten in den Studien Ezetimib) oder</li> <li>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.</li> </ol> <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>	

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 C</u>: Entfällt.</p> <p><b>Weitere Aspekte</b></p> <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</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>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 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><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>	

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. 71	<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 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 nachzuziehen:</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> </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>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.</p> <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 skelettmuskellosoziierten 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 verschlimmerten 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</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>Atorvastatin sein konnten. Zudem ist unklar, was bei dem zweiten Statin mit dem Ausdruck „in jeglicher Dosierung“ gemeint ist.</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Entfällt.</p>	
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>	

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 4B	<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>Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie laut Modul 4B nur im Rahmen der unerwünschten Ereignisse dokumentiert.</p> <p><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>	
Dossier pU, Modul 4A	<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)</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 4B	<p><u>Fragestellung B:</u> 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> 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</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)
	geäußert werden. Letztlich wird diese Thematik erst durch 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 nicht</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>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 Wirksamkeitsnachweis den LDL-C-Wert, der – zumindest über alle Indikationen hinweg und für alle Wirkstoffklassen gleichermaßen –</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>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.