

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. Februar 2019
Stellungnahme zu	Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 720, A18-74, Version 1.0, Stand: 30.01.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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">1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,5. Patientenpräferenzen. <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 nicht vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 $\geq 20\%$, 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 (> 65 Jahre).</p> <p>In der Regel besteht die Indikation zur Behandlung mit einem Statin für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko ($\geq 20\%$ in 10 Jahren) vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen. Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung auf die Lipidwerte zunächst die Stindosierung 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 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).</p> <p>Alirocumab</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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird erhofft, dass PCSK9-Hemmer in der Dauertherapie auch zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führen. Hierfür fehlen jedoch bisher eindeutige 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">• 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 Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <p>Im Jahr 2016 wurde der Zusatznutzen nach § 35a SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss erstmalig bewertet. Für den G-BA war für beide Teilanwendungsgebiete von Alirocumab ein Zusatznutzen nicht belegt (6).</p> <p>Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU) im August 2018 wird vom G-BA eine erneute Nutzenbewertung zu Alirocumab auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie OUTCOMES durchgeführt. Dabei sind Patienten, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, nicht Gegenstand der Bewertung (7).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 4, 7–8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegten Subpopulationen (die sich teils auch aus der Zulassung ergeben) und die entsprechenden ZVT entsprechen denen aus dem vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung (6).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alirocumab</p> <table border="1" data-bbox="315 735 1187 1050"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 735 439 802">Frage- stellung</th> <th data-bbox="439 735 792 802">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="792 735 1187 802">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 802 439 898">1</td> <td data-bbox="439 802 792 898">Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt^{b,c}</td> <td data-bbox="792 802 1187 898">maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 898 439 1050">2</td> <td data-bbox="439 898 792 1050">Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt^c</td> <td data-bbox="792 898 1187 1050">andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung</td> </tr> </tbody> </table> <p>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(Low Density Lipoprotein-Cholesterin)-Werte nicht erreichen c: nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Lipidsenker in Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie</p>	Frage- stellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b,c}	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung	
Frage- stellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie infrage kommt ^{b,c}	maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung									
2	Patientinnen und Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt ^c	andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Fragestellung 1 führt der der G-BA Patienten an, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Werte nicht erreichen. Die Zielwerte von LDL-C werden aber vom G-BA nicht konkret benannt.</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, der durch die Therapie erreicht werden soll. Bisher aber ist nicht bewiesen, dass eine Therapiestrategie mit einer fixen Dosierung der Lipidsenker (fire and forget) – insbesondere mit Dosierungen, für die in klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten ein Nutzen belegt ist – der Titrationsstrategie unterlegen ist (3). Beispielsweise empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ACC/AHA (1) 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) (8). Dass LDL-C-Werte nicht und vor allem nicht über alle Wirkstoffklassen von Lipidsenkern 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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selbst bei Akzeptanz der Titrationsstrategie und der entsprechenden Zielwerte bleiben Fragen zur Definition der Patientengruppen und ZVT offen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es entspricht nicht den Erfahrungen, dass sich die Population der Fragestellung 1 eindeutig von der Population der Fragestellung 2 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 2), erscheint theoretisch und aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. 2. Wenn die Titrationsstrategie verfolgt wird und als Ziel das Erreichen bestimmter LDL-C-Werte definiert wird, ist es nicht nachvollziehbar, warum für die Population 2 andere Lipidsenker nur als Monotherapie die ZVT darstellen sollen. Zudem ist es nicht dargelegt, warum die ZVT für die Population 2 sich von der für Population 1 unterscheiden soll (mit der Ausnahme, dass bei Fragestellung 1 Statine mit maximal tolerierter Dosis zusätzlich möglich sind). <p>Wenn die Bewertung nach dem Konzept der Titrationsstrategie erfolgen soll, erscheint es somit logischer, die Aufteilung der Populationen in 1 und 2 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 Maßnahmen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos in Abhängigkeit davon zu bestimmen, welche LDL-C-Werte die Patienten erreichen sollen – also beispielsweise bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LDL-C < 70 mg/dl und bei hohem Risiko LDL-C < 100 mg/dl. Die ZVT entspräche dann der „individuell maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung“.</p> <p>Eine LDL-Apherese darf gemäß Richtlinie des G-BA (9) 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, 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 (8). 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 durch eine solche Konkretisierung ergäben sich dann auch Patientengruppen, bei denen die LDL-Apherese die ZVT für Alirocumab darstellen würde.</p> <p>Zur zielwertgesteuerten Therapie (z. B. zu LDL-C < 70 mg/dl bei sehr hohem Risiko wie zurzeit von der ESC gefordert), was in der Regel dann auch eine Hochdosistherapie mit Statinen („the higher the better“) bedeutet:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Hochdosis-Strategie mit einem Statin wurde in fünf bzw. sechs bereits älteren RCT mit demselben oder einem anderen Statin in niedrigerer, aber jeweils fixer und in der Regel Standarddosierung verglichen (10;11). In keiner dieser Studien wurde die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität gesenkt; nur in zwei dieser Studien (PROVE-IT (12), TNT (13)) findet sich im primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Infarkt, Insult + koronare Revaskularisation) ein geringer, aber signifikanter Vorteil für die hohe Statindosis von absolut 3,9 % in 2,1 Jahren nach akutem Koronarsyndrom bzw. 2,2 % nach 4,9 Jahren bei stabiler KHK. In Metaanalysen zu den Studien findet sich kein Einfluss auf die Gesamtmortalität (Relatives Risiko (RR) 0,95; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,87–1,03) oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit (RR 0,96; 95 % CI 0,86–1,08). Gefäßereignisse insgesamt (in den Studien unterschiedlich definiert, teils koronare Revaskularisationen umfassend) sind unter höheren Statindosen relativ um 12–15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,82–0,89 bzw. RR 0,88; 95 % CI 0,82–0,93) seltener (10;11).</p> <p>Der Nutzen einer zielwertgerichteten Therapie mit LDL-C-Werten unter 70 mg/dl gegenüber einer festen Dosierstrategie ist in RCT nie untersucht/belegt worden. In einer aktuellen RCT (EMPATHY, (10)) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Retinopathie (> 5000 Patienten), werden Zielwerte < 70 mg/dl mit Zielwerten < 100 mg/dl verglichen: Im primären Endpunkt (erstes Auftreten tödlicher oder nichttödlicher kardialer, zerebraler oder anderer Gefäßereignisse) nach 37 Monaten keine signifikanten Unterschiede (5,1 % vs. 6,1 %; Hazard Ratio (HR) 0,84; 95 % CI 0,67–1,07; p = 0,15), die Gesamtmortalität bleibt unbeeinflusst (HR 1,21; 95 % CI 0,77–1,91).</p> <p>Eine aktuelle Metaanalyse von 34 RCT mit Statinen, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren findet keinen Vorteil bez. Gesamt- (RR 1,00) oder</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiovaskulärer Mortalität (RR 0,99), wenn LDL-C-Werte weiter als bis 100 mg/dl abgesenkt werden (14). Herzinfarkte werden auch bei LDL-C-Ausgangswerten von schon < 100 mg/dl weiter vermindert, jedoch relativ (RR 0,84) und absolut (2,89 auf 1000 Patientenjahre) geringer als über alle LDL-C-Ausgangswerte (RR 0,76) und vor allem bei LDL-C-Werten initial > 160 mg/dl (RR 0,64 bzw. 8,82 auf 1000 Patientenjahre). Auch diese neuen Daten sprechen somit dagegen, dass eine maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung die geeignete ZVT für Fragestellung 1 darstellt – abgesehen davon, dass für andere Lipidsenker als Statine und in begrenztem Maße Ezetimib (nach IMPROVE-IT (15)) keine validen Daten dafür vorliegen, dass kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflusst werden.</p> <p>Zur ZVT für Fragestellung 2: Für andere Lipidsenker außer (nach IMPROVE-IT (15)) Ezetimib, die ja gemäß G-BA Optionen für die ZVT wären, besteht keine ausreichende Datenlage. Hier scheint es wichtiger, die Subpopulation mit Kontraindikationen und/oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen genauer zu definieren: Nach den Ergebnissen aus RCT sind in 10.000 Behandlungsjahren max. 10–20 Fälle von „Myalgien“ durch Statine zu erwarten. Bei Myopathien, d. h. Muskelbeschwerden plus > 10-facher Kreatinkinase(CK)-Anstieg, ist es nur noch ein Fall auf 10.000 Behandlungsjahre und darunter dann jeder Fünfte mit Rhabdomyolyse – also zwei Rhabdomyolysen auf 100.000 Behandlungsjahre (16). Eine Zunahme von Myopathien unter hohen Statindosen ist wiederholt beschrieben, v. a. unter 80 mg Simvastatin (aber auch unter 80 mg Atorvastatin). Ein weiterer zu kritisierender Punkt ist die Formulierung „diätetische Therapie zur Lipidsenkung“. Diese Formulierung ist nicht mehr zeitgemäß und müsste grundsätzlich diskutiert werden (17).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher hätten aus Sicht der AkdÄ folgende ZVT für diese Bewertung festgelegt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1: Statine in Standarddosis eventuell in Kombination mit Ezetimib. • Fragestellung 2: Ezetimib; v. a. hätten konkrete Kriterien für Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Statinen benannt werden müssen. 	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5–18, Dossier pU Modul 4D, 226–380</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der Studienpool des pU umfasst für Fragestellung 1 die zwei Studien OUTCOMES und COMBO II. Hierbei werden vom pU jeweils die Teilpopulationen betrachtet, in denen Patienten mit einer maximal verträglichen Statintherapie (mST) vorbehandelt waren.</p> <p>Bezüglich Fragestellung 2 stellt der pU Daten zu einer entsprechenden Teilpopulation der Studie OUTCOMES lediglich ergänzend dar. Er leitet für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen von Alirocumab ab.</p> <p>Das IQWiG hält nur die mST-Teilpopulation der Studie COMBO II relevant für diese Nutzenbewertung und stellt die Studie OUTCOMES lediglich ergänzend dar.</p> <p>Studie COMBO II</p> <p>Die Studie war schon Teil der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab im Jahr 2016 und wurde damals vom IQWiG als einzig potenziell relevante bewertet (18) und die Ergebnisse des dann vom pU nachgereichten Addendums zur Studie als schließlich relevant (19).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Resultat blieb es bei der Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“, was auch der abschließenden Bewertung des G-BA entsprach (6).</p> <p>Für die jetzige Bewertung hat der pU wieder Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie COMBO II (mST-Population: Population mit maximal tolerierter Statintherapie als Hintergrund) vorgelegt, jedoch mit geringfügig abweichenden Kriterien hinsichtlich der Zusammensetzung und mit den (2016 nicht vom pU eingereichten) Daten der finalen Analyse 07/2015. Die Ergebnisse der mST-Population aus COMBO II (s. u.) zieht der pU für die Fragestellung 1 heran.</p> <p>Studie OUTCOMES</p> <p>Die Studie OUTCOMES lag bei der ersten Nutzenbewertung von Alirocumab im Jahr 2016 noch nicht vor. Sie wurde erst im November 2018 publiziert. Der pU zieht für die beiden Fragestellungen jeweils Teilpopulationen aus der OUTCOMES-Studie heran (s. u.).</p> <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Erwachsene mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (KHK, pAVK, in der Anamnese ischämischer Insult, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 plus mindestens zwei weitere Risikofaktoren) und mit LDL-C-Werten von 70 mg/dl oder mehr bei Hypercholesterinämie Fredrickson IIa+b.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Erwachsene ≥ 40 Jahre mit akutem Koronarsyndrom (ACS) 4-52 Wochen vor Studienbeginn, trotz intensiver lipidsenkender LDL-C ≥ 70 mg/dl oder Apo-B ≥ 80 mg/dl oder non-HDL-C ≥ 100 mg/dl.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 76	<p>Studiendesign</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>RCT, doppelblind, parallel, 2:1 Randomisierung vs. Ezetimib (Alirocumab 479 Patienten, Ezetimib 262 Patienten).</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>RCT, doppelblind, parallel, 1:1 Randomisierung vs. Placebo (Alirocumab 9462 Patienten, Placebo 9462 Patienten).</p> <p>Studiendauer</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Drei Wochen Screening, 104 Wochen Behandlung, acht Wochen Nachbeobachtung.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>2–16 Wochen Screening (für Verträglichkeit und Injektionstechnik), Behandlung bis 1613 primäre Endpunktereignisse oder 24 Monate nach Ende der Randomisierung (max. 64 Monate), 30 Tage Nachbeobachtung.</p> <p>Tabelle 2: Angaben zum OUTCOMES-Studienverlauf</p> <table border="1" data-bbox="315 1126 1191 1366"> <thead> <tr> <th></th> <th>Alirocumab + lipid-senkende Therapie</th> <th>Placebo + lipid-senkende Therapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)</td> <td>29,8</td> <td>31,4</td> </tr> <tr> <td>Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>34,3</td> <td>34,1</td> </tr> </tbody> </table>		Alirocumab + lipid-senkende Therapie	Placebo + lipid-senkende Therapie	Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)	29,8	31,4	Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)			Gesamtüberleben	34,3	34,1	
	Alirocumab + lipid-senkende Therapie	Placebo + lipid-senkende Therapie												
Behandlungsdauer (Monate, Mittelwert SD)	29,8	31,4												
Beobachtungsdauer (Monate, Mittelwert SD)														
Gesamtüberleben	34,3	34,1												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="315 395 1189 507"> <tr> <td>Morbidität</td> <td>34,0</td> <td>33,9</td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen</td> <td>keine Angaben</td> <td>keine Angaben</td> </tr> <tr> <td colspan="3">SD: Standardabweichung</td> </tr> </table> <p>Dosierung</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Alirocumab: 75 mg s.c. alle zwei Wochen bis Woche 12; dann 75 mg alle zwei Wochen weiter oder 150 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C-Wert in Woche 8 noch ≥ 70 mg/dl.</p> <p>Ezetimib: 10 mg/d p.o. durchgehend.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Alirocumab: 75 mg s.c. alle zwei Wochen im ersten Monat, ab Monat 2 weiter 75 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C < 50 mg/dl oder 150 mg alle zwei Wochen, falls LDL-C ≥ 50mg/dl. Dosisreduktion bei LDL-C < 25 mg/dl, Pause bei LDL-C < 15mg/dl.</p> <p>Placebo: alle zwei Wochen s.c.</p> <p>Messinstrumente</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Primär: Änderung des LDL-C.</p> <p>Sekundär: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und UE.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Primär: Kombinationsendpunkt aus KHK-Tod, nicht fatalem Infarkt, nicht fatalem ischämischem Insult, Hospitalisierung wegen instabiler Angina.</p>	Morbidität	34,0	33,9	Nebenwirkungen	keine Angaben	keine Angaben	SD: Standardabweichung			
Morbidität	34,0	33,9									
Nebenwirkungen	keine Angaben	keine Angaben									
SD: Standardabweichung											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sekundär: Einzelkomponenten, weitere kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, unerwünschte Ereignisse (UE) wie Blutungen, Allergien, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p>Studienpopulationen</p> <p>Angaben beziehen sich auf die vom pU gebildeten Teilpopulationen aus COMBO II und OUTCOMES für die Fragestellungen 1 (jeweils daraus mST-Teilpopulation) und 2.</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Alirocumab 262 Patienten, Ezetimib 140 Patienten.</p> <p>Parameter (in Hinblick auf Größe) ausgeglichen, im Mittel: Alter 61 Jahre; 35 % aus Nordamerika, 25 % aus Westeuropa, 26 % aus Osteuropa; Erstdiagnose vor zehn Jahren; Fredrickson IIa 63 % und IIb 27 %; LDL-C zu Beginn 105 mg/dl; kardiovaskuläre Ereignisse zuvor 96 %; KHK 91 %; Diabetes mellitus Typ 2 29 %.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Alirocumab 4417 Patienten, Ezetimib 4373 Patienten, aus Westeuropa: 25 %, Osteuropa: 29 %, Nordamerika: 18 %.</p> <p>Charakteristika ausgeglichen: im Mittel Alter 58 Jahre; LDL-C 91 mg/dl; STEMI 36 %, NSTEMI 49 %, instabile Angina pectoris (IA) 16 %; Hypertonus 56 %; Diabetes mellitus Typ 2 22 %; familiäre KHK 32 %; Zeit seit ACS elf Wochen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2, Teilpopulation: Alirocumab 233 Patienten, Ezetimib 227 Patienten, aus Westeuropa: 26 %, Osteuropa: 6 %, Nordamerika: 53 %.</p> <p>Parameter (angesichts Größe) ausgeglichen: im Mittel Alter 64 Jahre; LDL-C 147 mg/dl; STEMI 21 %, NSTEMI 63 %, IA 16 %; Hypertonus 75 %; Diabetes mellitus Typ 2 28 %; familiäre KHK 52 %; Zeit seit ACS 14 Wochen.</p> <p>Subgruppen</p> <p><u>Studie COMBO II</u></p> <p>Die relevante Teilpopulation für Frage 1 wird vom pU definiert als: Patienten mit maximal tolerierter Statindosis (mST-Population), definiert als 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin täglich oder niedrigere Dosis bei Unverträglichkeit oder aufgrund Begleitmedikation.</p> <p>Der Definition kann zugestimmt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung: 40 mg Rosuvastatin sollen lt. Fachinfo nur in Ausnahmen eingesetzt werden) und vom pU ausreichend umgesetzt: 80,3 % der insgesamt 402 Patienten hatten 80 mg Atorvastatin, 20–40 mg Rosuvastatin oder 80 mg Simvastatin täglich als Basis.</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Vom pU definiert als 80 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Rosuvastatin oder niedrigere Dosis aufgrund Unverträglichkeit (Muskelschmerzen,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CK-Erhöhung, Lebererkrankung, erhöhte Leberwerte unter Statin) oder wegen Begleitmedikation.</p> <p>Dem ist grundsätzlich zuzustimmen, wenngleich die Kriterien für Unverträglichkeit nicht weiter konkretisiert sind. De facto:</p> <p>Alirocumab-Gruppe: 37,7 % Rosuvastatin; 50,4 % Atorvastatin; Kombinationen mit Statin 8,2 %, darunter Ezetimib 3,1 %.</p> <p>Placebo-Gruppe: 39,2 % Rosuvastatin; 50,0 % Atorvastatin; Kombinationen mit Statin 8,8 %, darunter Ezetimib 3,8 %.</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation:</p> <p>Statinunverträglichkeit vom pU nicht konkreter definiert, lediglich als „Unverträglichkeit gegenüber zwei oder mehr Statinen“.</p> <p>Alirocumab-Gruppe: 37,3 % keine Lipidsenker; 33,9 % Ezetimib; 12,4 % Fibrate; 4,3 % Gallensäurebindende Wirkstoffe; 12,4 % Kombinationen mit Statin.</p> <p>Placebo-Gruppe: 40,1 % keine Lipidsenker; 29,5 % Ezetimib; 7,5 % Fibrate; 4,8 % Gallensäurebindende Wirkstoffe; 11,9 % Kombinationen mit Statin.</p> <p>Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten ohne jede medikamentöse lipidsenkende Therapie. Der pU schreibt dazu: „37,7 % der statinintoleranten Patienten im Alirocumab- und 40,1 % im Vergleichsarm bekamen aufgrund ärztlicher Entscheidung neben der Studienmedikation keine weitere lipidmodifizierende Therapie.“ Da zudem auch Kombinationstherapien zur Lipidsenkung nicht zur ZVT des G-BA für Patienten mit Statinunverträglichkeit gehören, erhielten in der Kontrollgruppe weniger als 50 % eine vom G-BA vorgegebene ZVT. Laut pU</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden deshalb „die Daten lediglich informativ als Subgruppe ausgewertet und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.“	
IQWiG Dossier- bewertung S. 20–29, Dossier pU Modul 4 D	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> 1,9 % vs. 2,1 %; RR 0,89 (95 % CI 0,22–3,67); p = 0,8726</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: 4,1% vs. 3,5%; HR 0,85 (95 % CI 0,73–0,98); p = 0,0261</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 3,0 % vs. 3,7 %; HR 0,79 (95 % CI 0,63–1,00); p = 0,046</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 5,6 % vs. 5,3 %; HR 1,01 (95 % CI 0,46–2,20); p = 0,933</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>Infarkt, nicht fatal: 3,4 % vs. 2,1% RR 1,60 (95 % CI 0,44–5,83); p = 0,474</p> <p>ischämischer Insult: 0,4 % vs. 0 %</p> <p>stationär wegen IA: 0,4 % vs. 0,7 %; RR 0,51 (95 % CI 0,03–9,42); p = 0,735</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 0,4 % vs. 1,4 %; RR 0,24 (95 % CI 0,02–2,64); p = 0,314</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt:</p> <p>MACE: 9,5 % vs. 11,1%; HR 0,85 (95 % CI 0,78–0,93); p < 0,0003</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 6,6 % vs. 7,6 %; HR 0,86 (95 % CI 0,77–0,96); p = 0,0058</p> <p>ischämischer Insult: 1,1 % vs. 1,6 %; HR 0,73 (95 % CI 0,57–0,93); p = 0,0097</p> <p>stationär wegen IA: 0,4 % vs. 0,6 %; HR 0,61 (95 % CI 0,41–0,92); p = 0,0177</p> <p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 1,7 % vs. 2,0 %; HR 0,87 (95 % CI 0,64–1,19); p = 0,3833</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation:</p> <p>MACE: 9,2 % vs. 11,5 %; HR 0,78 (95 % CI 0,68–0,89); p < 0,0002</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 6,8 % vs. 8,0 %; HR 0,83 (95 % CI 0,71–0,97); p = 0,0171</p> <p>ischämischer Insult: 1,1 % vs. 1,6 %; HR 0,67 (95 % CI 0,47–0,97); p = 0,033</p> <p>stationär wegen IA: 0,5 % vs. 0,8 %; HR 0,61 (95 % CI 0,36–1,02); p = 0,057</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 1,9 % vs. 1,9%; HR 0,98 (95 % CI 0,79–1,20); p = 0,8357</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ:</p> <p>MACE: 18,0 % vs. 26,0%; HR 0,65 (95 % CI 0,43–0,96); p = 0,036</p> <p>Infarkt, nicht fatal: 14,6 % vs. 22,5%; HR 0,62 (95 % CI 0,40–0,95); p = 0,030</p> <p>ischämischer Insult: 2,6 % vs. 3,5 %; HR 0,69 (95 % CI 0,24–01,98); p = 0,257</p> <p>stationär wegen IA: 0,9 % vs. 0,0 %; p = 0,153</p> <p>stationär wegen Herzinsuffizienz: 3,9 % vs. 3,1 %; HR 1,22 (95 % CI 0,45–3,27); p = 0,522</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>Studie COMBO II (mST):</u> keine Daten</p> <p><u>Studie OUTCOMES:</u></p> <p>Gesamt: keine Daten</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: keine Daten</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Daten</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>84,0 % vs. 84,3 %</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie OUTCOMES</u> Gesamt: 75,8 % vs. 77,1 %; RR 0,98 (95 % CI 0,968–0,999); p = 0,0348 Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 76,5 % vs. 77,1 % Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Angaben</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> 27,5 % vs. 26,4 %; RR 1,04 (95 % CI 0,74–1,46); 0,851</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u> Gesamt: 23,3 % vs. 24,9 %; RR 0,94 (95 % CI 0,89–0,98]; p = 0,0108 Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 23,8 % vs. 26,2 %; RR 0,91 (95 % CI 0,85–0,98); p = 0,097 Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 38,6 % vs. 34,4 %; RR 1,12 (95 % CI 0,88–1,43); p = 0,343</p> <p>Spezifische unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> Allergien: 8,4 % vs. 7,1 %; RR 1,18 (95 % CI 0,57–2,41); p = 0,737 Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 3,4 % vs. 1,4 %; RR 2,40 (95 % CI 0,53–10,98); p = 0,269</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: Allergien: 7,9 % vs. 7,8 %; RR 1,02 (95 % CI 0,92–1,12); p = 0,7585</p> <p>Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 3,8 % vs. 2,1 %; RR 1,77 (95 % CI 1,50–2,15); p < 0,0001</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: Allergien: 8,0 % vs. 7,2 %; RR 1,11 (95 % CI 0,96–1,28); p = 0,212</p> <p>Lokale Reaktion an der Injektionsstelle: 4,2 % vs. 2,5 %; RR 1,68 (95 % CI 1,33–2,12); p < 0,001</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Daten</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u></p> <p>10,3 % vs. 9,3 %; RR 1,11 (95 % CI 0,59–2,08); p = 0,797</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: 3,6 % vs. 3,4 %; RR 1,06 (95 % CI 0,91–1,23); p = 0,4606</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 3,5 % vs. 3,7 % RR 0,95 (95 % CI 0,77–1,18]; p = 0,711</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Dossier pU Modul 4 D S. 201	<p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: 6,4 % vs. 8,8 %; RR 0,73 (95 % CI 0,38–1,39); p = 0,530</p> <p>Todesfälle</p> <p><u>Studie COMBO II (mST)</u> 1,9 % vs. 2,1 %; OR 0,89 (95 % CI 0,21–3,77); p = 0,8727</p> <p><u>Studie OUTCOMES</u></p> <p>Gesamt: 1,9 % vs. 2,4 %; 0,81 (95 % CI 0,67–0,99); p = 0,0385</p> <p>Fragestellung 1, mST-Teilpopulation: 1,6 % vs. 2,1 % OR 0,77 (95 % CI 0,56–1,05); p = 0,0986</p> <p>Fragestellung 2, Teilpopulation – nur informativ: keine Angaben</p> <p><u>Subgruppen (OUTCOMES-Studie)</u></p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale zum primären Endpunkt „schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“ in der Studie OUTCOMES</p> <table border="1" data-bbox="315 1115 1202 1347"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUTCOMES gesamt (p-Wert)</th> <th>OUTCOMES-mST (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MACE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td>0,1924</td> <td>0,0457</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td>0,1752</td> <td>0,0373</td> </tr> <tr> <td>Basis-Non-HDL-C</td> <td>0,1652</td> <td>0,0266</td> </tr> </tbody> </table> <p>HDL-C: HDL-Cholesterin</p>		OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)	MACE			Alter	0,1924	0,0457	Region	0,1752	0,0373	Basis-Non-HDL-C	0,1652	0,0266	
		OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)														
MACE																	
Alter	0,1924	0,0457															
Region	0,1752	0,0373															
Basis-Non-HDL-C	0,1652	0,0266															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
Dossier pU Modul 4 D S. 202	<p>Tabelle 4: Ergebnisse der Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale weiterer Endpunkte in der Studie OUTCOMES</p> <table border="1" data-bbox="315 485 1205 1190"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUTCOMES gesamt (p-Wert)</th> <th>OUTCOMES-mST (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Region</td> <td>0,0129</td> <td>0,0940</td> </tr> <tr> <td>Tod + Infarkt + Insult</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Alter</td> <td>0,0938</td> <td>0,0268</td> </tr> <tr> <td>CV-Mortalität</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Basis-LDL-C</td> <td>0,0319</td> <td>0,2542</td> </tr> <tr> <td>CV-Ereignisse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Basis-LDL-C</td> <td>0,0368</td> <td>0,9085</td> </tr> <tr> <td>KHK-Ereignisse</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Region</td> <td>0,0887</td> <td>0,0210</td> </tr> <tr> <td>KHK-Tod</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Basis-LDL-C</td> <td>0,0456</td> <td>0,6721</td> </tr> <tr> <td>Ischämischer Schlaganfall</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Alter</td> <td>0,0615</td> <td>0,0460</td> </tr> <tr> <td> Statindosis</td> <td>0,2574</td> <td>0,0333</td> </tr> </tbody> </table> <p>CV: kardiovaskulär; LDL-C: LDL-Cholesterin</p> <p>Im Detail zeigt sich</p> <ul style="list-style-type: none"> im Alter < 65 Jahre in der OUTCOMES-mST-Teilpopulation kein Einfluss auf: 		OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)	Mortalität			Region	0,0129	0,0940	Tod + Infarkt + Insult			Alter	0,0938	0,0268	CV-Mortalität			Basis-LDL-C	0,0319	0,2542	CV-Ereignisse			Basis-LDL-C	0,0368	0,9085	KHK-Ereignisse			Region	0,0887	0,0210	KHK-Tod			Basis-LDL-C	0,0456	0,6721	Ischämischer Schlaganfall			Alter	0,0615	0,0460	Statindosis	0,2574	0,0333	
	OUTCOMES gesamt (p-Wert)	OUTCOMES-mST (p-Wert)																																																
Mortalität																																																		
Region	0,0129	0,0940																																																
Tod + Infarkt + Insult																																																		
Alter	0,0938	0,0268																																																
CV-Mortalität																																																		
Basis-LDL-C	0,0319	0,2542																																																
CV-Ereignisse																																																		
Basis-LDL-C	0,0368	0,9085																																																
KHK-Ereignisse																																																		
Region	0,0887	0,0210																																																
KHK-Tod																																																		
Basis-LDL-C	0,0456	0,6721																																																
Ischämischer Schlaganfall																																																		
Alter	0,0615	0,0460																																																
Statindosis	0,2574	0,0333																																																

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ischämische Schlaganfälle: HR 0,91 (95 % CI 0,57–1,45); p = 0,6816</p> <p>Tod + Infarkt + Insult: HR 0,88 (95 % CI 0,75–1,03); p = 0,1125</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Westeuropa in der OUTCOMES-gesamt Population kein Einfluss auf: Mortalität: HR 1,211 (95 % CI 0,788–1,861); p = 0,308 • in Westeuropa in der OUTCOMES-mST-Teilpopulation kein Einfluss auf: KHK-Ereignisse: HR 1,02 (95 % CI 0,81–1,29); p = 0,8374 • bei einem Basis-LDL-C <100 mg/dl in der OUTCOMES-gesamt Population kein Einfluss auf: MACE: HR 0,908 (95 % CI 0,812–1,017); p = 0,0946 CV-Tod: HR 1,026 (95 % CI 0,822–1,280); p = 0,8273 CV-Ereignisse: HR 0,925 (95 % CI 0,843–1,015); p = 0,1003 KHK-Ereignisse: HR 0,938 (95 % CI 0,852–1,034); p = 0,1958 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>KHK-Tod: HR 1,073 (95 % CI 0,842–1,367); p = 0,5776</p> <p>Für die absolute Reduktion an Ereignissen zeigt sich in der OUTCOMES-Gesamtpopulation für das Basis-LDL-C für folgende Endpunkte ein Interaktionstest p < 0,001 (20):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (primärer Endpunkt) • KHK-Ereignis • CV-Ereignis • Tod + Infarkt + Insult <p>Bei Basis-LDL-C-Werten unter 100 mg/dl waren die absoluten Ereignisraten unter Alirocumab und Placebo nicht different.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 27–29	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation eignet sich grundsätzlich die mST-Teilpopulation der Studie COMBO II (Vergleich von Alirocumab mit Ezetimib als Add-on zu maximal tolerierter Statintherapie). Allein diese Teilpopulation der COMBO-II-Studie wird vom IQWiG für diese Frage herangezogen – kann aber keinen zusätzlichen Nutzen (oder geringeren) Nutzen zeigen – was von der Studiengröße auch nicht zu erwarten war.</p> <p>Das IQWiG betrachtet die OUTCOMES-Studie insgesamt nicht und hält auch die mST-Teilpopulation der OUTCOMES-Studie für eine Nutzenbewertung im Vergleich zur ZVT des G-BA für ungeeignet. Wenn der ZVT des G-BA gefolgt würde, die nach Auffassung der AkdÄ kritisch zu bewerten ist (s. o.), erscheint die Einschätzung des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG schlüssig: Auch die mST-Teilpopulation der Studie OUTCOMES erhielt in der Kontrollgruppe keine maximale medikamentöse Lipidsenkung, schon allein deswegen, weil weniger als 10 % zusätzlich zu der (individuell maximal dosierten) Statintherapie andere Lipidsenker und insbesondere kein Ezetimib erhielten (wie z. B. in der mST-Teilpopulation der COMBO-II-Studie), für das ein signifikanter, wenngleich gering ausgeprägter zusätzlicher Nutzen gegenüber alleiniger Statintherapie gezeigt wurde (s. o).</p> <p>Auch wenn das Konzept der OUTCOMES-Studie als akzeptabel zur Nutzenbewertung von Alirocumab betrachtet würde (Vergleich einer Add-on-Gabe zu einer bereits intensiven Statintherapie mit dem Ziel, die LDL-C- Werte unter 70 mg/dl zu senken), so lassen v. a. die Subgruppenanalysen an einem relevanten Nutzen für die hiesige Versorgungssituation zweifeln: Die Mortalität war in Westeuropa unter Alirocumab numerisch höher als unter Placebo (HR 1,21) und auch in der Gesamtpopulation war die absolute Reduktion von Ereignissen wie MACE (primärer Endpunkt), KHK-Ereignissen, kardiovaskulären Ereignissen und die Kombination aus Tod, Infarkt und Insult nicht signifikant höher, wenn die Ausgangs-LDL-C-Werte oberhalb von 100 mg/dl lagen – was bei einem mittleren Ausgangswert von 92 mg/dl für den Großteil der Patienten in der Studie OUTCOMES zutraf. Zudem stellte das Alter für mehrere patientenrelevante Endpunkte einen effektmodifizierenden Faktor dar. Somit bleibt auch bei Akzeptanz der Studie OUTCOMES insgesamt als Datenbasis unklar, ob überhaupt und wenn ja, für welche Patienten Alirocumab einen Zusatznutzen darstellen könnte.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Population auch keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Wie ausgeführt, hält die AkdÄ die Festlegung der ZVT durch den G-BA grundsätzlich für kritikwürdig.</p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT ist für Alirocumab nicht belegt. Auch bei Berücksichtigung der Daten aus der OUTCOMES-Studie bleibt unklar, für welche Patienten Alirocumab einen Zusatznutzen haben könnte.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG und der Einschätzung des pU an, ein Zusatznutzen ist für Alirocumab gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT ist nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; CIR0000000000000625.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. guidance.nice.org.uk/cg181. Published date: July 2014. Stand: September 2016.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
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: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-520/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2019-02-15.pdf (letzter Zugriff: 15. Februar 2019). Berlin, 15. Februar 2019 2019.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/beschluesse>. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 4. Mai 2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Alirocumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5352/2018-10-04_AM-RL-XII_Alirocumab-erneute-NB_TrG.pdf. Berlin, 4. Oktober 2018.
8. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N 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 seventh special issue. J Clin Apher 2016; 31: 149-162.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung): <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1749/MVV-RL-2018-10-18-iK-2019-01-17.pdf> (letzter Zugriff: 11. Februar 2019). Zuletzt geändert am 18. Oktober 2018, veröffentlicht im BAnz AT 16.01.2019 B5. in Kraft getreten am 17. Januar 2019.
10. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L 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: 1670-1681.

11. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172-1180.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
14. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M et al.: Association between baseline LDL-C Level and total and cardiovascular mortality after LDL-C Lowering: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1566-1579.
15. 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.
16. Collins R, Reith C, Emberson J et al.: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
17. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al.: Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050-2062.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte- Nr. 362: https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A15-47, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 362, Stand: 11. Februar 2016.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Alirocumab (Addendum zum Auftrag A15-47). IQWiG-Berichte- Nr. 383: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1346/A16-16_Alirocumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-47.pdf. Köln, Auftrag: A16-16, Version 1.0, IQWiG-Berichte-Nr. 383, Stand: 14. April 2016.
20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.