

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inclisiran primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie

Berlin, den 25. Mai 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1101,

Auftrag: A21-13, Version 1.0, Stand: 29.04.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4405/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Inclisiran_D-640.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-02-01-D-640:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/650/#nutzenbewertung>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel	5
TEIL 2: Spezifische Aspekte	6
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	6
Eingeschlossene Studien	7
Studien ORION-9, ORION-10, ORION-11	8
Studiendesign	8
Studiendauer	8
Einschlusskriterien	8
Dosierung	8
Primäre Endpunkte	8
Sekundäre Endpunkte (Auswahl).....	8
Patientencharakteristika	9
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte.....	10
Bewertung von Effektivität und Sicherheit	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fragestellung 1	12
Fragestellung 2.....	12
Fazit	13
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung.

Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:

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.

Für die medikamentöse Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl. Es ist eindeutig belegt, dass Statine bei Risikopatienten die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie die Gesamtsterblichkeit reduzieren. Es ist jedoch nicht gesichert, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen gegenüber einer Standarddosierung (zu 40 mg/d Simvastatin äquivalent) die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit weiter reduzieren.

Durch neu entwickelte Wirkstoffe wie z. B. PCSK9-Hemmer ist eine starke LDL-C-Senkung möglich. In der Folge wurden niedrigere LDL-C-Zielwerte von einigen deutschen Fachgesellschaften wie auch internationalen Leitlinien wie beispielsweise der ESC-Leitlinie definiert (1). Die Erstellung der ESC-Leitlinie ist in methodischer Hinsicht mangelhaft, da u. a. keine systematische Literaturrecherche und keine repräsentative Besetzung des Gremiums erfolgten (2). Inhaltlich fehlen den Handlungsempfehlungen valide Belege, dass durch das Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte eine klinisch relevante Outcome-Verbesserung erzielt wird. Hierzu müssten randomisierte, kontrollierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden.

Durch Cholesterin-Resorptionshemmer und PCSK9-Hemmern kann bei ausgewählten Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung und hohem Risiko eine geringe Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte erreicht werden. Es ist nicht belegt, dass diese Wirkstoffe die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtsterblichkeit positiv beeinflussen. Auch in Kombination mit Statinen in Standarddosierung finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtsterblichkeit, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen (3-5).

Für Verordnungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung 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) (6). Für PCSK9-Hemmer gilt ein allgemeiner Verordnungs Ausschluss mit Ausnahmeregelung unter dezidierten Bedingungen.

Arzneimittel

Inclisiran ist ein über RNA(Ribonukleinsäure)-Interferenz wirksamer Cholesterinsenker, der subkutan injiziert wird. Bei der RNA-Interferenz führen kurze RNA-Stücke, sogenannte small interfering RNA (siRNA), zur Spaltung komplementärer mRNA (messenger RNA). Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) in Hepatozyten. Inclisiran hemmt die Translation von mRNA in PCSK9, somit dessen Synthese und hierdurch den PCSK9-vermittelten Abbau hepatischer LDL-C(Low Density Lipoprotein Cholesterin)-Rezeptoren. Konsekutiv wird vermehrt LDL-C in die Leber aufgenommen und der LDL-C-Spiegel im Plasma sinkt. Die selektive Aufnahme von Inclisiran in Hepatozyten wird durch Konjugation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin erhöht (7).

Inclisiran ist zugelassen bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Statin-Intoleranz oder unzureichender LDL-C-Senkung unter der maximal tolerierten Statindosis. Begleitend soll eine diätetische Therapie erfolgen. Eine Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien ist möglich, bei Statin-Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Statine auch eine Monotherapie.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Inclisiran wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie. [IQWiG Dossierbewertung, S. 11, 13]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inclisiran

Fragestellung	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und Anionenaustauschern
2	Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab) ausgeschöpft worden sind ^{b, c}	Evolocumab ^c oder LDL-Apherese (als „ultimario“ bei therapierefraktären Verläufen) ^d , ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Anwendung von Inclisiran gemäß Zulassung zusätzlich zu einer Diät in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen/Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patientinnen/Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.
c. Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III sind zu beachten.
d. Voraussetzung für die LDL-Apherese ist grundsätzlich, dass mit einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann.
LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin.

Aus Sicht der AkdÄ ist die Fragestellung 1 im Hinblick auf die Zulassung von Inclisiran missverständlich formuliert. Unter die Zulassung können keine Patienten fallen, „...bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Fragestellung 1 zielt offenbar auf Patienten, „bei denen zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen und maximal verträglichen Statindosierungen weitere medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.“ Andernfalls würde Fragestellung 1 im Widerspruch zur Zulassung stehen. In Fragestellung 2 soll die ZVT nicht nur „gegebenenfalls“, sondern immer eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie beinhalten, welche die maximal verträgliche Dosis eines potenten Statins, ergänzt durch Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib, umfasst.

Bei beiden Fragestellungen müsste es nach Einschätzung der AkdÄ statt „...diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“ korrekt lauten: „...diätetische Optionen zur LDL-C-Senkung nicht ausgeschöpft (bzw. ausgeschöpft) ...“, da die Zulassung von Inclisiran sich auf Patienten beschränkt, bei denen die LDL-C-Zielwerte mit maximal verträglichen Statindosen oder ggfs. mit anderen lipidsenkenden Therapien nicht erreicht werden.

Die Formulierung der Fragestellungen impliziert eine auf bestimmte LDL-C-Zielwerte ausgerichtete Therapie, ohne dass der G-BA konkrete Zielwerte formuliert. Es ist zu vermuten, dass er sich hierbei an Zielwerten orientiert, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert sind, bspw. in der ESC/EAS-Leitlinie 2019 (1). Ausgehend von einer Titrationsstrategie ist die vorgegebene ZVT plausibel, obgleich Anionenaustauschern in der Praxis keine Bedeutung zukommt.

Die Titrationsstrategie basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich v. a. auf epidemiologische Daten. Allerdings ist bislang in Interventionsstudien unzureichend belegt, dass die kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität durch Erreichen bestimmter LDL-C-Zielwerte unter einer lipidsenkenden Therapie im Vergleich zum Einsatz fester Dosierungen weiter gesenkt wird. Die Strategie der festen Dosis („fire-and-forget“) spricht sich deshalb dafür aus, zur kardiovaskulären Prävention nur Medikamente und Dosierungen einzusetzen, für die in Studien ein klinischer Nutzen nachgewiesen wurde.

Unter den in Fragestellung 1 genannten Lipidsenkern besteht neben Statinen nur für Ezetimib ein – wenn auch geringer – Effekt auf nicht-tödliche Herzinfarkte (nach IMPROVE-IT (8)). Aus Sicht einer „Fire-and-forget“-Strategie könnte die ZVT somit die Gabe von Ezetimib beinhalten, zusätzlich zur Statintherapie in Standarddosis (z. B. Simvastatin 40 mg) in beiden Studienarmen. Aufgrund der marginalen Wirkung nur auf nicht-tödliche kardiovaskuläre Endpunkte ist jedoch durch das Fehlen einer additiven Ezetimib-Gabe keine klinisch relevante Veränderung der Studienergebnisse zu erwarten.

Eingeschlossene Studien

Als Studienpool für Fragestellung 1 wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG übereinstimmend sechs Studien identifiziert. Neben einer Phase-1-Studie (9) und der Phase-2-Studie ORION-1 (10) liegen drei Phase-3-Studien vor, auf deren Grundlage die Zulassung von Inclisiran erfolgte. Zu Fragestellung 2 wurden durch den pU keine relevanten Studien identifiziert. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14, 15]

Der pU betrachtet alle oben genannten Studien als ungeeignet für eine Nutzenbewertung, da keine Anpassung der lipidsenkenden Therapie im Kontrollarm vorgesehen war. Zu der noch laufenden Studie ORION-4 (n = 15.000, Dauer: 5 Jahre) liegen aktuell nur begrenzte Informationen vor, sodass diese ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Aus Sicht des IQWiG ist die ZVT in allen vorliegenden Studien nicht adäquat umgesetzt worden und damit der Ausschluss dieser Studien aus der Nutzenbewertung sachgerecht. Ausgehend von einer „Fire-and-forget“-Strategie erscheint jedoch eine ergänzende Darstellung der Zulassungsstudien für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung von Interesse.

Studien ORION-9, ORION-10, ORION-11

Die Zulassungsstudien ORION-9 (n = 482), ORION-10 (n = 1559) und ORION-11 (n = 1615) weisen ein ähnliches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben (11;12).

Studiendesign

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Inclisiran mit Placebo im Verhältnis 1:1, jeweils in Kombination mit einer lipidsenkenden Therapie

Studiendauer

- Screening bis zwei Wochen, Behandlung 450 Tage, Nachbeobachtung bis Tag 540

Einschlusskriterien

- ORION-9: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie und LDL-C \geq 100 mg/dL
- ORION-10: ACVDS (atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: KHK, TIA/Insult, pAVK) und LDL-C \geq 70 mg/dl
- ORION-11: ACVDS und LDL-C \geq 70 mg/dl oder Äquivalent einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung (Diabetes mellitus Typ 2, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse \geq 20 %) und LDL-C \geq 100 mg/dl
- alle Studien: maximal verträgliche Statintherapie \pm Ezetimib; stabile lipidsenkende Therapie \geq 30 Tage vor Studienbeginn; keine Therapie mit PCSK9-Inhibitoren

Dosierung

- subkutane Injektionen von 284 mg Inclisiran oder Placebo an Tag 1, Tag 90, Tag 270 und Tag 450
- unveränderte Fortführung der lipidsenkenden Begleittherapie

Primäre Endpunkte

- prozentuale Veränderung von LDL-C vom Ausgangswert zu Tag 510
- zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540

Sekundäre Endpunkte (Auswahl)

- prozentuale Veränderung von Lipoprotein (a) (Lp(a)), Triglyceriden, HDL-C

Laut den Studienprotokollen (13-15) wurden kardiovaskuläre Ereignisse explorativ im Rahmen der Sicherheitsüberwachung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erhoben. In den Protokollen wird nicht erwähnt, dass ein in den Publikationen als „prespecified“ benannter kombinierter Endpunkt prädefiniert war. SUE wurden an den Tagen 1, 30, 90, 150, 270, 330, 450, 510 und 540 abgefragt und basierend auf der Einschätzung des jeweiligen Prüfarztes dokumentiert. Eine externe Adjudizierung dieser Endpunkte erfolgte nicht.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen ausgeglichen und geben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 2: Patientencharakteristika (Baseline) in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (10;11)

	ORION-9	ORION-10	ORION-11
Alter	56 Jahre	66 Jahre	65 Jahre
männliches Geschlecht	47 %	69 %	72 %
ASCVD	27 %	100 %	87 %
LDL-C	152 mg/dl	105 mg/dl	105 mg/dl
lipidsenkende Therapie	94 %	95 %	97 %
Statindosis hoch/moderat	88 %	88 %	94 %
Statindosis hoch	74 %	68 %	78 %
Ezetimib	52 %	10 %	7 %

LDL-C: LDL-Cholesterin; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung;
Statindosis moderat: Atorvastatin 10–20 mg/d, Rosuvastatin 5–10 mg/d, Simvastatin 20–40 mg/d
Statindosis hoch: Atorvastatin 40–80 mg/d, Rosuvastatin 20–40 mg/d, Simvastatin 80 mg/d

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Für den überwiegenden Anteil der Patienten in den Zulassungsstudien waren bei Studienbeginn nicht alle Optionen zur Lipidsenkung im Sinne der Fragestellung 1 des G-BA ausgeschöpft. Insbesondere in den Studien ORION-10 und ORION-11 erhielten mit 10 % bzw. 7 % nur sehr wenige Patienten Ezetimib. In der Studie ORION-9 war der Anteil der Patienten, die Ezetimib erhielten, mit 52 % deutlich höher, auch hier ist jedoch unklar, ob tatsächlich bei nahezu jedem zweiten Patienten Kontraindikationen gegenüber Ezetimib vorlagen. Zudem erhielten zwischen 3 % (ORION-11) und 6 % (ORION-9) der Patienten zu Studienbeginn keinerlei lipidsenkende Therapie. Während im Interventionsarm eine Therapieeskalation durch die Gabe von Inclisiran erfolgte, wurde im Kontrollarm die lipidsenkende Therapie nicht optimiert. Für einen adäquaten Vergleich wäre es nach Einschätzung des IQWiG erforderlich gewesen, die lipidsenkende Therapie im Studienverlauf bestmöglich zu steigern. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14]

Wie oben dargestellt, ist die Kritik des IQWiG bezüglich der ZVT schlüssig, wenn eine Titrationsstrategie zugrunde gelegt wird. Auch im Sinne einer „Fire-and-forget“-Strategie ergeben sich Zweifel an der Umsetzung der ZVT, da im Kontrollarm keine Eskalation der Therapie mit Ezetimib erfolgte. Der Einschluss der Zulassungsstudien in die Nutzenbewertung wäre jedoch zu erwägen, da für Ezetimib nur ein geringer Nutzen hinsichtlich

kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist und 88 % (ORION-9/ ORION-10) bzw. 94 % (ORION-11) der Patienten eine moderate oder hochdosierte Statintherapie erhielten.

Hinsichtlich der Studiendauer erfüllen die Zulassungsstudien mit 18 Monaten die von IQWiG und G-BA in dieser Indikation geforderte minimale Studiendauer von zwölf Monaten. Zur Beurteilung klinischer Endpunkte wäre allerdings eine Studiendauer von mindestens zwei Jahren für Zwischenergebnisse und von vier bis fünf Jahren für Endergebnisse erforderlich. Dies erscheint außerdem sinnvoll in Hinblick auf die sehr lange Wirksamkeit von Inclisiran, da die erwünschten langanhaltenden Effekte (LDL-C-Senkung) mit potenziell ebenfalls langanhaltenden Nebenwirkungen assoziiert sein könnten.

Endpunkte

In der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien führte Inclisiran zu einer signifikanten LDL-C-Senkung von 55 % an Tag 510 bzw. zeitkorrigiert zu einer signifikanten LDL-C-Senkung von 50 %. Bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten war die LDL-C-Senkung signifikant stärker ausgeprägt als bei höheren Ausgangswerten (16). Weitere Lipidparameter wie HDL-C, Lp(a) und Triglyceride wurden ebenfalls beeinflusst.

Tabelle 3: Beeinflussung der Lipidparameter in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)

Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 810)	Placebo (n = 807)
LDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510						
Studienarme, %	-41*	+8	-56*	+1	-49*	+4
LDL-C: zeitkorrigierte prozentuale Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540						
Studienarme, %	-38*	+6	-51*	+3	-47*	+3
HDL-C: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 510						
Studienarme, %	+9	+6	+7	+2	+10	+4
Lp(a): mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540						
Studienarme, %	-13	+4	-22	+4	-19	+0
Triglyceride: mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert an Tag 540						
Studienarme, %	-11	-1	-15	-2	-12	-5
*p-Wert (Behandlungsdifferenz zu Placebo) < 0,0001. CI: Konfidenzintervall; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein (a).						

Eine explorative Analyse kardiovaskulärer Ereignisse zeigte keine Unterschiede zwischen Inclisiran und Placebo. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, erfolgreicher kardiovaskulärer Wiederbelebung, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und ischämischem oder hämorrhagischem Apoplex) traten in der gepoolten Analyse bei 7,1 % (131/1833) der Patienten unter Inclisiran und bei 9,4 % (172/1822) der Patienten unter Placebo auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der numerische Vorteil von Inclisiran beruhte auf einer geringeren Häufigkeit nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der gepoolten Analyse (7,8 % im Placebo-Arm vs. 5,2 % im Inclisiran-Arm) (16).

In den Publikationen zu den Einzelstudien sind die Angaben zu den kardiovaskulären Endpunkten in sich unstimmtig. In der Studie ORION-10 waren beispielsweise Myokardinfarkte, Insulte und kardiovaskuläre Todesfälle unter Inclisiran numerisch erhöht, trotzdem trat laut den publizierten Daten der kombinierte Endpunkt unter Inclisiran seltener auf als unter Placebo. In ähnlicher Weise inkonsistent sind die Angaben in der Studie ORION-9, in welcher sich ebenfalls die Häufigkeit der Einzelkomponenten nicht in dem kombinierten Endpunkt widerspiegelt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Endpunkte (explorativ) in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)

Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 810)	Placebo (n = 807)
MACE, %	4,1	4,2	7,4	10,2	7,8	10,3
kardiovaskulärer Tod, %	0,4	0	0,9	0,6	1,1	1,2
Infarkt, %	1,2	0,4	2,6	2,3	1,2	2,7
Insult, %	0	0	1,9	1,4	0,2	1,0

*p-Wert (Behandlungsdifferenz zu Placebo) < 0,0001.

CI: Konfidenzintervall; HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterin; LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin; Lp(a): Lipoprotein (a).

Als unerwünschte Wirkung traten in der gepoolten Analyse unter Inclisiran viermal häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf als unter Placebo (8,2 % vs. 1,8 %). Sie waren leicht bis mäßig ausgeprägt. 0,2 % der Patienten im Inclisiran-Arm brachen aufgrund der lokalen Reaktionen die Behandlung ab (16). Auffallend ist die deutlich unterschiedliche Häufigkeit der Lokalreaktionen in den Zulassungsstudien im Inclisiran-Arm (siehe Tabelle 5). Die Häufigkeiten von Myalgien, neudiagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 und Transaminasen-Anstiegen > 3 x ULN unterschieden sich zwischen den Armen nicht (11;12).

Tabelle 5: Unerwünschte Wirkungen in den Zulassungsstudien ORION-9, -10 und -11 (11;12)

Studie	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Inclisiran (n = 242)	Placebo (n = 240)	Inclisiran (n = 781)	Placebo (n = 780)	Inclisiran (n = 810)	Placebo (n = 807)
UE, %	77	72	74	75	83	82
SUE, %	8	14	22	26	22	23
Abbruch wegen UE, %	1	0	2	2	3	2
Lokalreaktion, %	17	2	3	1	5	1

UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse.

Bewertung von Effektivität und Sicherheit

Aus den Zulassungsstudien ergeben sich für den begrenzten Zeitrahmen von 18 Monaten keine relevanten Sicherheitssignale. Unerwünschte Wirkungen betreffen vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Bislang wurden patientenrelevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität nicht hinreichend untersucht. Eine explorative Analyse schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zeigte in den Zulassungsstudien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Aktuell ist keine Bewertung von Inclisiran bezüglich patientenrelevanter Endpunkte möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung 1

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann. Dieser Einschätzung folgt der pU. Die AkdÄ hält die Einschätzung des IQWiG unter den Prämissen der Zielwertstrategie für schlüssig. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 7]

Aus Sicht der „Fire-and-forget“-Strategie könnten die Studien ORION-9, ORION-10 und ORION-11 mit oben genannten Einschränkungen zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Ihr Studiendesign ist jedoch ungeeignet, verlässliche Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität zu generieren. Diese Endpunkte sind lediglich explorativ erhoben und bieten keinerlei Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Fragestellung 2

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Population keinen Zusatznutzen beansprucht, weil er keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung zu.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Inclisiran zusätzlich zu diätetischer Therapie und ggf. anderen lipidsenkenden Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei beiden Fragestellungen **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
2. Neue europäische „Leitlinie“ zur Lipidsenkung: As low as possible? Der Arzneimittelbrief (AMB) 2019; 53, 73.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Mai 2012; Band 39, Sonderheft.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Verordnungsweise 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/83-691-578/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2020-02-11.pdf (letzter Zugriff: 19. Februar 2021). Berlin, 11. Februar 2020.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2020.
8. 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.
9. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al.: A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N Engl J Med 2017; 376: 41-51.
10. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2017; 376: 1430-1440.
11. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al.: Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382: 1520-1530.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al.: Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020; 382: 1507-1519.
13. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-04 (ORION-10): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370?term=ORION-10&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03399370; 31. Januar 2019.
14. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-08 (ORION-11): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of Inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or ASCVD-Risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800?term=ORION-11&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03400800; 31. Januar 2019.

15. The Medicines Company: Protocol No.: MDCO-PCS-17-03 (ORION-9): A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of Inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121?term=ORION-9&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). NCT03397121; 31. Januar 2019.
16. European Medicines Agency (EMA): Leqvio® – Inclisiran: EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqvio-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 19. Mai 2021). Amsterdam, 15. Oktober 2020.