

IQWiG-Berichte – Nr. 324

Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-23
Version: 1.0
Stand: 10.09.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.06.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-23

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Manfred Gogol, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Lisa Schell
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Lomitapid, Hypercholesterinämie – Familiäre, Homozygot, Nutzenbewertung

Keywords: Lomitapide, Hyperlipoproteinemia Type II, Homozygote, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellungen 1A und 1B: Erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1.1 Charakteristika der Studien 005 und LOWER	13
2.3.1.2 Daten der Studie LOWER und Vorher-Nachher-Vergleiche des pU	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	21
2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	22
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	22
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	22
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	23
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	24
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	24
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	25
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	25
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	27
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	27

2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	27
2.6.2.3.2	Studienpool	30
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	34
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	34
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	35
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	35
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	35
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	36
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	36
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	36
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	37
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	37
3	Kosten der Therapie	38
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	38
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	38
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	38
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	40
3.2.1	Behandlungsdauer	41
3.2.2	Verbrauch	41
3.2.3	Kosten.....	41
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	42
3.2.6	Versorgungsanteile	42

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	44
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	44
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	44
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	46
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
6	Literatur	51
	Anhang A – Ergänzende Darstellung: Tabellen zu Extensionsstudie 012 und den Studien zur LDL-Apherese	56
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Lomitapid	5
Tabelle 3: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Lomitapid	9
Tabelle 5: Studienpool des pU zur Fragestellung 1B.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Studien 005 und LOWER – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B)	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Studien 005 und LOWER – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B).....	15
Tabelle 8: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23
Tabelle 9: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	45
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	47
Tabelle 12: Charakterisierung der Studie 012 – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B).....	56
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen der Studie 012 – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B).....	57
Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Studien zu historischen LDL-C-Referenzwerten – weitere Untersuchungen: LDL-Apherese	58

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Abbildung 3-4 aus Modul 3 A: Cholesterin-Rebound nach LDL-Apheresebehandlung	18
Abbildung 2: Abbildung 4-9 aus Modul 4 A: „Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH“	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HoFH	homozygote familiäre Hypercholesterinämie
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 13.12.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.06.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2015 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lomitapid erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Lomitapid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 13.12.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.06.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergaben sich 2 Fragestellungen. Fragestellung 1 umfasste Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Fragestellung 2 umfasste Patienten, bei denen diese Optionen nicht ausgeschöpft worden sind. Dabei wurde Fragestellung 1 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (1A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (1B).

Tabelle 4 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen sowie die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Lomitapid

Fragestellung	Indikation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1A	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
1B	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	
2	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Lomitapid	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein			

Die Fragestellungen weichen von der Fragestellung des pU ab. Der pU hat die Fragestellung 1 nicht weiter unterteilt und Fragestellung 2 nicht bearbeitet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Als Mindeststudiendauer wurden für alle Fragestellungen 12 Monate definiert.

Ergebnisse

Studienpool des pU

Für die Fragestellungen 1A und 2 hat der pU keine Daten vorgelegt.

Für Fragestellung 1B hat der pU keine direkt vergleichende Studie zu Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Auch einen adjustierten indirekten Vergleich aus RCTs hat der pU nicht vorgelegt. Aus diesem Grund versuchte er, über verschiedene Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche unter Berücksichtigung der einarmigen Lomitapid-Studie AEGR-733-005 (im Weiteren Studie 005 genannt) sowie deren Extensionsstudie AEGR-733-012 (im Weiteren Studie 012 genannt) hauptsächlich für den Endpunkt LDL-Cholesterin (LDL-C) einen Zusatznutzen abzuleiten. Dazu zog er auch historische LDL-C-Referenzwerte aus Studien zur LDL-Apherese heran.

Der pU stellte unterstützend Ergebnisse des Lomitapid-Registers (Studie AEGR-733-025, im Weiteren Studie LOWER genannt) und zweier Pharmakokinetikstudien (AEGR-733-024 und AEGR-733-029) vor.

Die Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 wurden an Gesunden durchgeführt und waren für die weiteren Betrachtungen nicht relevant. Für die Extensionsstudie 012 war aufgrund der selektierten Auswahl der Patienten aus der Studie 005 ein relevanter Selektionsbias möglich. Daher waren die Daten der Studie 012 nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

Analysen des pU zur Fragestellung 1B

Seine verschiedenen Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche hat der pU als „Option A“ bis „Option C“ benannt. Die 3 Optionen A, B und C des pU unterscheiden sich wie folgt:

- Option A: Betrachtet wurde die Änderung des LDL-C-Wertes zu Behandlungsbeginn mit Lomitapid gegenüber den Werten nach 26 und 78 Wochen Behandlung im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs.
- Option B: Betrachtet wurde die Differenz zwischen dem Ergebnis aus Option A und der LDL-C-Änderung innerhalb der 6-wöchigen Run-in-Phase.
- Mit Option C wollte der pU insbesondere nachweisen, dass die LDL-C-Werte der mit LDL-Apherese behandelten Patienten der Studie 005 in einer Größenordnung liegen, die aufgrund der vorherigen LDL-Apherese zu erwarten sind.

Option B ist konzeptionell nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet und wurde daher nicht weiter betrachtet.

Option A ist konzeptionell auf Fragestellung 1B der Nutzenbewertung ausgerichtet. Abgesehen von der geringen Aussagekraft eines Vorher-Nachher-Vergleichs war jedoch das konkrete Vorgehen des pU im Dossier inadäquat:

- Die vom pU vorgelegte Evidenz ist inhaltlich unvollständig, da potenziell relevante Daten aus der Studie LOWER ohne entsprechende Begründung nicht gemeinsam mit den Daten der Studie 005 aufbereitet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie hatte der pU lediglich ergänzend separat an anderer Stelle in seinem Dossier vorgelegt. Aus dieser Studie könnten bis zu 6 HoFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt worden sein und wären damit potenziell relevant für die Nutzenbewertung. Neben den 10 Patienten mit LDL-Apherese aus der Studie 005, stellen die 6 potenziell relevanten Patienten der LOWER-Studie eine relevante Datenmenge dar.
- Der pU hat außerdem für den in seiner Argumentation wichtigsten Endpunkt, den LDL-C-Wert, nicht nachgewiesen, dass eine Senkung in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt. Zudem hat er für diesen Endpunkt keine adäquaten Auswertungen vorgelegt. Der LDL-C-Wert wurde in der Studie 005 bei den Patienten unter LDL-Apheresebehandlung immer möglichst vor einer Apherese erhoben. Mit solchen Analysen kann zwar grundsätzlich auch bei Patienten mit LDL-Apherese untersucht werden, ob eine zusätzliche Therapie zu einer Senkung des LDL-C-Wertes führt. Aufgrund des Rebound-Effekts wären für eine

sinnvolle Bestimmung des vorliegenden LDL-C-Niveaus jedoch mehrere Erhebungen des LDL-C-Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig. Nur so ist es möglich, die LDL-C-Last zu erfassen, d. h. die mittlere LDL-C-Konzentration über die Zeit.

- Des Weiteren blieb unklar, ob alle Patienten der Studie 005 mit LDL-Apherese für die Bewertung der Fragestellung 1B relevant sind. Informationen dazu, ob die lipidsenkende Vorbehandlung der Patienten ausgeschöpft war, fehlen. Darüber hinaus ist zu bezweifeln, dass die LDL-Apheresebehandlung der entsprechenden Patienten gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten optimiert war. Die vom pU vorgelegten Analysen zu historischen LDL-C-Referenzwerten von Patienten aus der Studie 005 (Option C) waren für einen entsprechenden Nachweis ungeeignet. Auch aus den Studien zur LDL-Apherese ließ sich kein sinnvoller historischer Referenzwert für die unter Apherese erreichbare Senkung des LDL-C-Wertes ableiten. Die Behandlung entsprach zum einen nicht dem aktuellen Stand der Medizin, zum anderen waren die Analysen zum LDL-C zwischen den Studien zu unterschiedlich, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung, wie sie der pU vorgenommen hatte, nicht angemessen ist.
- Darüber hinaus wurde vom pU keine adäquate Auswertung zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend hat der pU für keine der Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt. Für alle 3 Fragestellungen 1A, 1B und 2 ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden zwischen Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind bzw. nicht ausgeschöpft worden sind.

In der Bewertung folgten hieraus 2 Fragestellungen. Dabei wurde Fragestellung 1 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (1A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (1B).

Tabelle 4 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen sowie die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 4: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Lomitapid

Fragestellung	Indikation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1A	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
1B	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	
2	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Lomitapid	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein			

Die Fragestellungen weichen von der Fragestellung des pU ab. Der pU hat bei Fragestellung 1 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten (1A) und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten (1B), differenziert. Die Fragestellung 2 wurde vom pU nicht bearbeitet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Als Mindeststudiendauer wurden für alle Fragestellungen 12 Monate definiert.

2.3 Fragestellungen 1A und 1B: Erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lomitapid (Stand zum 03.04.2015)
- bibliografische Recherchen zu Lomitapid (letzte Suche am 07.04.2015)
- Suche in Studienregistern zu Lomitapid (letzte Suche am 03.04.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.04.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.04.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lomitapid (letzte Suche am 25.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Lomitapid (letzte Suche am 03.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Studie identifiziert, die vom pU nicht gefunden wurde.

Studienpool des pU

Fragestellung 1A (Patienten, die nicht mit einer LDL-Apherese vorbehandelt wurden) hat der pU nicht bearbeitet. Entsprechend hat er hierzu auch keine Studien identifiziert.

Für Fragestellung 1B (Patienten, die mit einer LDL-Apherese vorbehandelt wurden) hat der pU die in Tabelle 5 aufgeführten Studien vorgelegt.

Tabelle 5: Studienpool des pU zur Fragestellung 1B

Studie	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)
Direkt vergleichende RCT	
keine	
Indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs	
keine	
Weitere Untersuchungen	
<i>Studien, die der pU in den Vorher-Nachher-Vergleichen berücksichtigt hat</i>	
AEGR-733-005 (005)	ja (Zulassungsstudie)
AEGR-733-012, Extension AEGR-733-005 (012)	ja
<i>Studien mit LDL-Apherese</i>	
Bosch 2006	nein
Di Minno 1990	nein
Gordon 1992	nein
Gordon 1998 (Extension Gordon 1992)	nein
Graesdal 2012	nein
Koga 1999	nein
<i>weitere Studien des pU, die er unterstützend vorgelegt hat</i>	
Registerstudie AEGR-733-025 (LOWER)	ja
AEGR-733-024 ^c	ja
AEGR-733-029 ^c	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. b: Daneben wurde auch der Verlauf des LDL-C-Wertes während der Studien dargestellt sowie die Reduktion der Apherese-Frequenz. c: Studien zur Pharmakokinetik an Gesunden, für die weiteren Betrachtungen nicht relevant. LDL: Low Density Lipoprotein, LDL-C: LDL-Cholesterin, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschte Ereignisse	

Der pU identifizierte keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) und keine nicht randomisierte kontrollierte Studie zu Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legte entsprechend auch keinen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vor. Aus diesem Grund versuchte er, über verschiedene Analysen der einarmigen Lomitapid-Studie AEGR-733-005 (im Weiteren Studie 005 genannt) sowie deren Extensionsstudie AEGR-733-012 (im Weiteren Studie 012 genannt) hauptsächlich für den Endpunkt LDL-Cholesterin (LDL-C) einen Zusatznutzen abzuleiten.

Unabhängig von der Frage, ob diese Analysen überhaupt für die Nutzenbewertung von Lomitapid geeignet sind, sind sie inhaltlich unvollständig, da der pU ohne weitere Begründung die Ergebnisse der Studie AEGR-733-025 (LOWER) hierbei nicht herangezogen hat.

Vom pU vorgelegte Analysen der Studien 005 und 012

Der pU hat verschiedene Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche vorgelegt, die er als „Option A“ bis „Option C“ benannt hat. Hierzu hat er die Studie 005 herangezogen, teilweise ergänzt um die Ergebnisse der zugehörigen Extensionsstudie 012. Für Studie 012 war aufgrund der selektierten Auswahl der Patienten aus der Studie 005 jedoch ein relevanter Selektionsbias möglich, weshalb im Weiteren nur die Analysen der Studie 005 ohne Studie 012 betrachtet werden.

Die 3 Optionen A, B und C des pU unterscheiden sich wie folgt:

- Option A: Betrachtet wurde die Änderung des LDL-C-Wertes zu Behandlungsbeginn mit Lomitapid gegenüber den Werten nach 26 und 78 Wochen Behandlung im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs.
- Option B: Betrachtet wurde die Differenz zwischen dem Ergebnis aus Option A und der LDL-C-Änderung innerhalb der 6-wöchigen Run-in-Phase.
- Mit Option C wollte der pU insbesondere nachweisen, dass die LDL-C-Werte der mit LDL-Apherese behandelten Patienten der Studie 005 in einer Größenordnung liegen, die aufgrund der vorherigen LDL-Apherese zu erwarten sind.

Option B ist konzeptionell nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet und wurde daher nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Option A ist konzeptionell auf Fragestellung 1B der Nutzenbewertung ausgerichtet. Abgesehen von der geringen Aussagekraft eines Vorher-Nachher-Vergleichs war jedoch das konkrete Vorgehen des pU im Dossier insbesondere aus folgenden Gründen inadäquat:

- Die vom pU vorgelegte Evidenz ist inhaltlich unvollständig, da potenziell relevante Daten aus der Studie LOWER ohne entsprechende Begründung nicht gemeinsam mit den Daten der Studie 005 aufbereitet wurden.
- Für den in der Argumentation des pU wichtigsten Endpunkt, den LDL-C-Wert, hat der pU nicht nachgewiesen, dass eine Senkung in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt. Er hat überdies keine adäquaten Auswertungen vorgelegt.
- Es blieb unklar, ob alle Patienten der Studie 005 mit LDL-Apherese für die Bewertung der Fragestellung 1B relevant sind. Informationen dazu, ob die lipidsenkende Vorbehandlung der Patienten ausgeschöpft war, fehlen. Darüber hinaus ist zu bezweifeln, dass die LDL-Apheresebehandlung der entsprechenden Patienten gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten optimiert war. Die vom pU vorgelegten Analysen zu Option C und den Studien zur LDL-Apherese waren für einen entsprechenden Nachweis ungeeignet.
- Der pU hat keine adäquate Auswertung zu unerwünschten Ereignissen (UE) vorgelegt.

Die Studien 005, LOWER sowie das Vorgehen des pU in den Optionen A und C werden in den nachfolgenden Abschnitten 2.3.1.1 und 2.3.1.2 detailliert beschrieben.

2.3.1.1 Charakteristika der Studien 005 und LOWER

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien 005 und LOWER.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studien 005 und LOWER – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
005	offen, einarmig	erwachsene Patienten mit HoFH	Lomitapid ± Apherese ± Lipidsenker + Diät (N = 29 ^a) davon Patienten mit LDL-Apherese (n = 10)	Run-in: 6 Wochen vor Beginn der Behandlung Behandlung: 78 Wochen danach Möglichkeit der Teilnahme an der Folgestudie Nachbeobachtung ^c : 6 Wochen	11 Zentren in Italien, Kanada, Südafrika, USA 12/2007–10/2011	primär ^b : Änderung des LDL-C-Wertes sekundär ^b : unerwünschte Ereignisse
LOWER Stand März 2015	Registerstudie	erwachsene Patienten mit HoFH, HeFH und Hyperlipidämien, die eine Therapie mit Lomitapid beginnen oder innerhalb 15 Monate vor Studienbeginn eine Therapie mit Lomitapid begannen	Lomitapid ± Apherese ± Lipidsenker + Diät (N = 84) Patienten mit HoFH (n = 75) davon Patienten mit Apherese (n = 6) ^d	durchschnittliche Expositionszeit 14 Monate	Niederlande, USA ^e 03/2014–laufend	LDL-C-Wert, unerwünschte Ereignisse
a: Von ursprünglich 31 Patienten, die an der Run-in-Phase teilgenommen haben, zogen 2 Patienten vor Beginn der Behandlungsphase ihre Einverständniserklärung zurück. b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Endpunkte, die für eine Nutzenbewertung relevant gewesen wären. c: nur für Patienten, die nicht an der Extensionsstudie 012 teilgenommen haben d: Es ist unklar, wie viele Patienten davon HoFH bzw. HeFH hatten und LDL-Apherese oder Plasmapherese erhielten. e: weitere geplante Rekrutierung in Asien, Europa, Kanada, Lateinamerika HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl der Patienten einer Teilpopulation						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Studien 005 und LOWER – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
005	Run-in-Phase: stabile individuelle lipidsenkende Therapie Behandlungsphase Lomitapid: Lomitapid 1-mal tgl., Titration je nach Verträglichkeit: 5 mg für die ersten 2 Wochen, 10 mg für 4 Wochen, anschließend in Intervallen von 4 Wochen Erhöhung auf 20, 40 und 60 mg, im Ausnahmefall bis 80 mg^a ± Apherese in stabiler Frequenz^b ± Lipidsenker in stabiler Dosis^b	vor Run-in-Phase: Diätberatung ab Run-in-Phase bis Woche 26: stabile individuelle lipidsenkende Therapie (Diät, Lipidsenker, ggf. Apherese), danach Anpassungen bei Erreichen eines LDL-C-Wertes < 100 mg/dl möglich
LOWER	Lomitapid 1-mal tgl. von 2,5 mg bis zur maximalen Dosis von 60 mg ± Apherese in individuellen Behandlungsintervallen + Lipidsenker individuell nach Ermessen des behandelnden Arztes	Bestehende individuelle lipidsenkende Therapie (Diät, Lipidsenker, ggf. Apherese) wird beibehalten.
a: Ab Woche 26 erhielten die Patienten die zuvor maximal tolerierte Dosis. Eine Reduktion der Dosis konnte aufgrund von unerwünschten Ereignissen (z. B. Hepatotoxizität) erfolgen. Nur 1 Patient erhielt eine Dosis von 80 mg. b: Die Intervalle der Apherese und die Dosis der Lipidsenker konnten bei Erreichung von Zielwerten (LDL-C Wert < 100 mg/dL) unter Beurteilung des zuständigen Arztes ab Woche 26 verringert werden. LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin		

Bei der Studie 005 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie mit 78 Wochen Behandlungsdauer, durchgeführt 2007 bis 2011 in Italien, Kanada, Südafrika und den USA. In die Studie wurden Erwachsene mit HoFH eingeschlossen. 29 Patienten erhielten zu Beginn der Behandlungsphase 1-mal täglich 5 mg Lomitapid, dessen Dosis zulassungsgemäß über Wochen bis zur maximal verträglichen bzw. bis zur zugelassenen Höhe von 60 mg gesteigert wurde. Die individuelle lipidsenkende Begleittherapie musste in der 6-wöchigen Run-in-Phase und der nachfolgenden 26-Wochen-Behandlungsphase stabil beibehalten werden. Die Frequenz der Apherese musste ebenfalls während Run-in-Phase und den ersten 26 Wochen der Lomitapid-Behandlungsphase stabil gehalten werden. 10 Patienten erhielten bereits eine LDL-Apheresebehandlung zu Beginn der Run-in-Phase.

Bei der Studie LOWER handelt es sich um eine multizentrische Registerstudie, die seit 2014 durchgeführt wird und weltweit geplant wurde. Bisher wurden ausschließlich Patienten in den Niederlanden und den USA rekrutiert. Das Register schloss zum Stand März 2015 insgesamt 84 Erwachsene ein, die mit Lomitapid behandelt werden, unter denen sich 75 HoFH-Patienten

befinden. Die genetische Bestätigung der Diagnose ist kein Einschlusskriterium des Registers. Die durchschnittliche Expositionszeit der Patienten im Register beträgt 14 Monate. Insgesamt 6 Patienten werden zusätzlich mit Apherese behandelt. Unklar bleibt, ob alle diese 6 Patienten HoFH-Patienten sind und alle wiederum eine LDL-Apherese erhalten (so gibt es 1 Patienten in der Studie, der Plasmapherese erhält).

Weder für die Studie 005 noch für die Studie LOWER wurde als explizites Einschlusskriterium festgelegt, dass die Vortherapie (medikamentöse Lipidsenkung, LDL-Apherese) der eingeschlossenen Patienten bei Beginn der Lomitapidtherapie ausgeschöpft sein musste.

2.3.1.2 Daten der Studie LOWER und Vorher-Nachher-Vergleiche des pU

Inadäquate Aufbereitung der Studie LOWER

In seinen Vorher-Nachher-Vergleichen hat der pU ausschließlich die Studie 005 berücksichtigt. Als „weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ (siehe Tabelle 5) hat der pU an anderer Stelle in seinem Dossier die Ergebnisse seiner Registerstudie LOWER separat vorgelegt. In der Studie LOWER könnten bis zu 6 HoFH-Patienten mit LDL-Apherese eingeschlossen sein. Deren Ergebnisse sind somit für die Fragestellung 1B potenziell relevant. Die genaue Zahl der Patienten konnte aus den Studienunterlagen nicht ermittelt werden, weil die Studie auch Patienten einschloss (ca. 11 %), die andere Hypercholesterinämien hatten und zugleich bei der Angabe, wie viele Patienten eine LDL-Apherese erhalten, nicht nach Diagnose unterschieden wurde. Außerdem war unklar, ob sich darunter auch Patienten mit Plasmapherese befanden.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU die HoFH-Patienten mit LDL-Apherese der Studie LOWER nicht in die von ihm vorgelegten Analysen eingeschlossen hat. Potenziell relevant sind diejenigen Patienten, bei denen bei Beginn der Lomitapidbehandlung nachweislich medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren und deren Behandlung mit LDL-Apherese entsprechend den in Deutschland zur Verfügung stehenden Möglichkeiten optimiert war. Zudem sind gemäß deutschen Zulassungsstatus nur Patienten mit genetisch bestätigter Diagnose für die Nutzenbewertung relevant. Neben den 10 Patienten mit LDL-Apherese aus der Studie 005, stellen die 6 potenziell relevanten Patienten der LOWER-Studie eine relevante Datenmenge dar. Überdies hat der G-BA die Befristung des Beschlusses aus dem Jahr 2014 auch damit begründet, dass neue Daten erwartet werden, u. a. auch die der LOWER-Studie [3]. Insgesamt war die vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegte Evidenz zur Fragestellung 1B inhaltlich unvollständig.

Validität des Endpunkts LDL-C unklar

Der pU stützte seine Ableitung zum Zusatznutzen von Lomitapid vornehmlich auf Daten zum LDL-C-Wert, den er als patientenrelevanten Endpunkt betrachtete. Der Einschätzung des pU, dass der Endpunkt per se patientenrelevant sei, wurde nicht gefolgt. Das LDL-C stellt allenfalls ein Surrogat dar. Auch die vom pU gelieferte Literatur [4-20] zeigte nicht, dass LDL-C ein (ausreichend) valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit

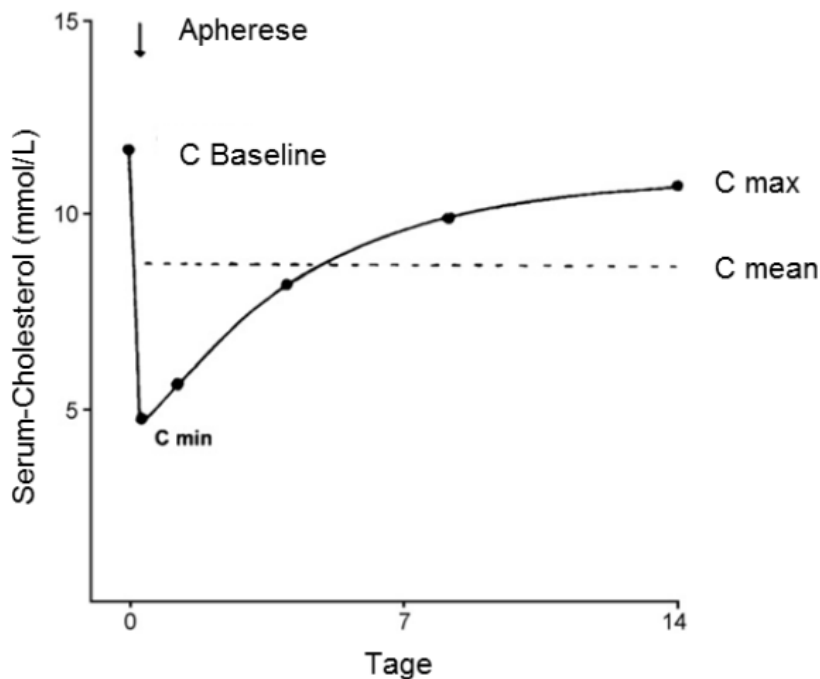
HoFH ist. Es fehlt insbesondere der Nachweis, dass für die vorliegende Konstellation (lipidsenkende Vor- und Begleitbehandlung, Ausgangswerte vor Lomitapidbehandlung) das beobachtete Ausmaß der absoluten oder relativen Senkung des LDL-C-Wertes mit ausreichender Sicherheit zu einer langfristigen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse führt. Auch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) bezeichnete in ihrem Bewertungsbericht zu Lomitapid die LDL-C-Senkung als Surrogatendpunkt und weist daraufhin, dass die Erhebung von Daten zur kardiovaskulären Ereignissen eine Auflage zur Zulassung von Lomitapid sei [21].

LDL-C-Werte nicht sinnvoll interpretierbar

Selbst wenn der pU nachgewiesen hätte, dass die Senkung des LDL-C-Wertes im vorliegenden Fall ein ausreichend valider Surrogatendpunkt ist, wären die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht sinnvoll zu interpretieren.

Der LDL-C-Wert wurde in der Studie 005 bei den Patienten unter LDL-Apheresebehandlung möglichst zum gleichen Zeitpunkt (vor einer Apherese) erhoben.

Mit solchen Analysen kann zunächst grundsätzlich auch bei Patienten mit LDL-Apherese nachgewiesen werden, dass eine zusätzliche Therapie zu einer Senkung des LDL-C-Wertes führt. Eine Auswertung des LDL-C-Wertes lediglich als Ergebnis einer einzigen Messung stellt jedoch keine geeignete Auswertung für das erreichte LDL-C-Niveau unter einer LDL-Apheresebehandlung dar. Der LDL-C-Wert sinkt nach Anwendung der LDL-Apherese sprunghaft und steigt danach innerhalb weniger Tage wieder an (sogenannter Rebound-Effekt, siehe die auch vom pU in Modul 3 A zitierte Abbildung 1). Wie stark der LDL-C-Wert wieder ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich [22].



C: Konzentration; mean: Mittelwert; min: Minimum, max.: Maximum; Serum Cholesterol: Serumcholesterin

Abbildung 1: Abbildung 3-4 aus Modul 3 A: Cholesterin-Rebound nach LDL-Apheresebehandlung (nach [22])

Für eine sinnvolle Bestimmung des vorliegenden LDL-C-Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C-Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig. Nur so ist es möglich, die LDL-C-Last zu erfassen, d. h. die mittlere LDL-C-Konzentration über die Zeit. Solche Auswertungsarten sind für die Messung des LDL-C-Wertes unter Apheresebehandlung sinnvoll und üblich. So wurden z. B. auch vom pU 2 Studien zur LDL-Apherese herangezogen, die solche Auswertungen angewendet haben [23,24]. Für beide Studien wurde für Patienten unter Apheresebehandlung mit verschiedenen Methoden ein mittlerer LDL-C-Wert aus mehreren Werten berechnet, die im Verlauf der LDL-C-Rebound-Kurve erhoben wurden. Auch in der vom pU in Modul 3 A dargestellten Abbildung (siehe oben Abbildung 1) ist eine solche Größe für den Fall des Gesamtcholesterins dargestellt (als „C mean“ bezeichnet).

Eignung der Population der Studie 005 für die Nutzenbewertung unklar

Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung 1B ist, dass die medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung der Patienten der Studie 005 gemäß Festlegung des G-BA ausgeschöpft worden sind. Zudem sind für die vom pU untersuchte Fragestellung 1B ausschließlich Patienten relevant, die begleitend LDL-Apherese erhielten. Dabei ist es notwendig, dass bei Behandlungsbeginn mit Lomitapid diese Begleittherapie mit LDL-Apherese gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten optimiert war. Denn dadurch wird sichergestellt, dass bei den Patienten mit einer individuell optimierten LDL-Apheresebehandlung keine weitere Senkung des LDL-C-Wertes mehr zu erwarten war. Nur

in diesem Fall lassen sich die LDL-C-Werte zu Beginn der Behandlungsphase als Anker betrachten und die in einem Vorher-Nachher-Vergleich (Option A des pU) beobachtete Veränderung unter einer Lomitapid-Zusatztherapie überhaupt interpretieren.

Maximale lipidsenkende Vorbehandlung nicht gewährleistet

Der pU postuliert in Modul 4 A, dass die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Er argumentiert, dass 93 % der Gesamtpopulation eine hohe Statindosis und 76 % auch Ezetimib erhalten hätten. Zudem gibt der pU an, dass aus seiner Sicht bei allen HoFH-Patienten von einer maximalen lipidsenkenden Therapie auszugehen sei. Die LDL-Apherese werde in Deutschland regelhaft bei Patienten angewandt, deren medikamentöse lipidsenkende Therapie nicht zur LDL-C-Senkung ausreicht. Dies träfe auf nahezu alle HoFH-Patienten zu. Die entsprechende Richtlinie zur vertragsärztlichen Versorgung mache keine Vorgaben zur Häufigkeit der Apherese-Anwendungen [13]. Außerdem erwähnt der pU, dass die Begleitbehandlung in der Studie 005 vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ werden durfte.

Die Aussage des pU, dass die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben und dass die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ werden durfte, ist aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar. Eine maximal lipidsenkende Vorbehandlung war weder für die medikamentöse Therapie noch für die Begleitbehandlung mit LDL-Apherese ein Einschlusskriterium der Studie 005. Das entsprechende Einschlusskriterium legte lediglich fest, dass die vorliegende lipidsenkende Medikation für mindestens 6 Wochen vor der Baseline-Untersuchung stabil sein musste. Auch aus keinen weiteren Informationen der Studie geht hervor, dass nur Patienten mit maximaler und optimierter Therapie in die Studie eingeschlossen werden durften. Darüber hinaus fehlte eine differenzierte Darstellung der Vorbehandlung für die potenziell relevanten Patienten mit LDL-Apherese. Der pU trifft die Aussage, dass der Großteil (93 %) mit einer hohen Dosis an Statinen behandelt wurde, nur für die Gesamtpopulation der Studie 005. Für die potenziell relevanten Patienten mit LDL-Apherese fehlen entsprechende Angaben. Es findet sich im Dossier allerdings die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten (ohne Dokumentation von Gründen).

Optimierung der LDL-Apherese zweifelhaft

Im Rahmen seiner Analysen zu „Option C“ hat der pU versucht, zu zeigen, dass die Ausgangs-LDL-C-Werte (bei Diät, ausgeschöpfter medikamentöser lipidsenkender Therapie und LDL-Apherese) in der Studie 005 „der klinischen Realität entsprechen“. Dazu hat er LDL-C-Werte aus Studien zur LDL-Apherese mit historischen Werten der in die Studie 005 eingeschlossenen Patienten verglichen. Hierzu hat er für 8 der 10 Patienten aus Studie 005 mit begleitender LDL-Apheresebehandlung post hoc den jeweiligen LDL-C-Wert vor ihrer ersten LDL-Apherese ermittelt (nachfolgend als LDL-C-Ursprungswert bezeichnet). Die Differenz der LDL-C-Ursprungswerte und der LDL-C-Werte zu Beginn der Lomitapidbehandlung

sollte die Veränderung unter LDL-Apherese abbilden. Um die Größenordnung der bei diesen Patienten unter LDL-Apherese erreichten LDL-C-Senkung zu stützen, zog der pU Ergebnisse zu LDL-C-Änderungen aus Studien zur LDL-Apherese heran.

Die vom pU vorgelegten LDL-C-Referenzwerte aus LDL-Apheresestudien waren jedoch nicht geeignet. Die maßgeblichen Gründe waren, dass die Behandlung in den Studien nicht dem aktuellen Stand der Medizin entsprach und die Analysen zum LDL-C zu unterschiedlich waren, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung, wie sie der pU vorgenommen hatte, nicht angemessen ist (detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH [8] stellt darüber hinaus fest, dass die meisten Zentren 2-wöchentlich mit LDL-Apherese behandeln und schätzt eine Frequenz von 1-mal pro Woche als optimal ein. Diese Empfehlung bewegt sich also im Bereich von 2 bis 4 Behandlungen in 4 Wochen. Zur Frequenz der LDL-Apheresebehandlungen in der Studie 005 hat der pU keine Angaben gemacht. Im Dossier fand sich nur die entsprechende Angabe für alle Apherese-patienten, also 10 Patienten mit LDL-Apherese, 6 Patienten mit Plasmapherese und 2 Patienten ohne Angabe zur Art der Apherese. Diese erhielten zu Beginn der Lomitapid-behandlung im Mittel nur 1,4 Apheresen in 4 Wochen, also in geringerem Umfang als in der Leitlinie empfohlen.

Keine adäquate Auswertung der unerwünschten Ereignisse

Der pU legte keine adäquaten UE-Auswertungen vor. Er stellte in Modul 4 A seines Dossiers für die von ihm durchgeführten Studien lediglich UE-Auswertungen für die Gesamtpopulation dar. Weder im Modul 4 A noch in Modul 5 seines Dossiers war eine Darstellung von UE für die potenziell relevante Teilpopulation der Studie 005 und der Studie LOWER für die Fragestellung 1B verfügbar. In der Studie 005 traten in der Gesamtpopulation 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und 4 Abbrüche wegen UE auf. Sollten diese jeweils allesamt in der potenziell relevanten Teilpopulation von maximal 10 Patienten aufgetreten sein, hätte dies einen relevanten Anteil, nämlich 30 % bzw. 40 % der Patienten betroffen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Fragestellung 1A zu erwachsenen Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten betrachtete der pU in seinem Dossier nicht. Daher hat er in Modul 4 A keine Ergebnisse vorgelegt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid zur Fragestellung 1B lagen keine geeigneten Daten vor.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und

diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In Modul 4 A des Dossiers lagen keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lomitapid für die Fragestellung 1A vor.

Zur Fragestellung 1B lagen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Lomitapid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der innerhalb der Fragestellung 1 nicht zwischen Patienten die bereits eine LDL-Apherese und Patienten die bisher keine LDL-Apherese erhalten, differenzierte. Für seine Fragestellung leitete er einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Aus der Zulassung von Lomitapid [25] und der entsprechenden Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab sich für die vorliegende Nutzenbewertung die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind. Diese Fragestellung konnte jedoch nicht bearbeitet werden. Der pU betrachtete diese Fragestellung in seinem Dossier nicht. Daher hat er in Modul 4 A keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Ergebnisse vorgelegt.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In Modul 4 A des Dossiers lagen keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lomitapid für die Fragestellung 2 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Fragestellung 2 hat der pU in Modul 4 A keine Daten vorgelegt. Deshalb ist der Zusatznutzen von Lomitapid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU hat diese Fragestellung nicht bearbeitet. Einen Zusatznutzen hielt er für nicht belegbar.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der nur die Fragestellung 1B bearbeitet hat und für diese einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benannte als zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst

- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Teilpopulation 1);
- für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur (Teilpopulation 2).

Der pU folgte damit zwar zunächst der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, führte aber nachfolgend aus, warum er für die Nutzenbewertung nur Teilpopulation 1 für relevant hält und daher der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur für Teilpopulation 1 folgt. Der pU begründete sein Vorgehen damit, dass die maximalen medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung individuell je nach Toleranz und Kontraindikationen des jeweiligen Patienten festzulegen seien. Somit könne auch eine geringe Dosis eines oder mehrerer lipidsenkender Medikamente die individuelle maximale lipidsenkende Therapie darstellen. Der pU schlussfolgerte aus der Tatsache, dass aufgrund der bereits im Kindesalter extrem erhöhten LDL-C-Konzentrationen von einer maximal lipidsenkenden Therapie auszugehen sei. Der pU beschrieb weiter, dass die LDL-Apherese in Deutschland weit verbreitet sei und daher regelhaft angewendet würde. Die Tatsache, dass in einer seiner Studien (005) selbst auch Patienten eingeschlossen wurden, die keine LDL-Apherese erhielten, begegnete der pU mit dem Argument, dass es sich um Patienten aus Südafrika, Kanada und Italien handele, wo eine geringe Verfügbarkeit der LDL-Apherese vorläge. Zusammenfassend ging der pU davon aus, dass die beiden Teilpopulationen 1 und 2 nicht generalisierbar voneinander abzugrenzen seien. Er postulierte, dass in Deutschland kein Fall bekannt sei, bei dem HoFH-Patient nicht nach Ansicht seines Arztes maximal therapiert worden sei. Eine Quelle zitierte der pU hierzu allerdings nicht.

Der Schlussfolgerung des pU wurde für die Dossierbewertung nicht gefolgt. So umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Lomitapid alle erwachsenen HoFH-Patienten. Dabei besteht keine Einschränkung auf Patienten, die bereits maximal lipidsenkende Optionen erhalten [25]. Selbst wenn die Ausführungen des pU zur Behandlung von HoFH-Patienten für den Zeitraum vor Zulassung von Lomitapid zuträfen, besteht mit Lomitapid nun aber eine weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von HoFH-Patienten, sowohl vor als auch nach Ausschöpfung einer Behandlung mit bisherigen lipidsenkenden Optionen sowie mit oder ohne der LDL-Apherese.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher auch für Fragestellung 2 und auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war es, den Zusatznutzen von Lomitapid in der zugelassenen Formulierung und Dosierung angewandt begleitend zu diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie sowie ggf. Apherese bei erwachsenen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung zu zeigen. Der Vergleich sollte gegenüber LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell tolerierter) lipidsenkender Therapie auf Basis bestverfügbarer Evidenz und patientenrelevanter Endpunkte durchgeführt werden.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur teilweise gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend benannt.

Fragestellung

Der pU formulierte nur eine Fragestellung, die sich auf den Vergleich mit einer LDL-Apherese in Kombination mit maximal (individuell tolerierter) lipidsenkender Therapie bezieht.

Aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben sich für die vorliegende Dossierbewertung jedoch 2 Fragestellungen, die sich jeweils auf Patienten bezogen, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind bzw. auf Patienten bei denen das nicht der Fall war. Dabei war für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft waren, noch darin zu unterscheiden, ob sie Lomitapid alternativ zur LDL-Apherese oder als Zusatztherapie zu LDL-Apherese erhalten. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen beziehen sich demnach auf folgende Populationen:

- 1) Erwachsene HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und
 - a) die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten,
 - b) die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten.
- 2) Erwachsene HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind.

Die Fragestellung des pU entspricht der Fragestellung 1B der vorliegenden Nutzenbewertung.

Ein- und Ausschlusskriterien***Population***

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde beachtet, dass gemäß Zulassung die Diagnose HoFH, wenn möglich, genetisch bestätigt werden sollte und andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) ausgeschlossen werden müssen [25].

Intervention und Komparator***Fragestellungen 1A und 1B***

Der pU hat in seiner Fragestellung 1 nicht zwischen Patienten, die keine LDL-Apherese erhalten, und solchen, die eine LDL-Apherese erhalten, differenziert. Da dies jedoch aus therapeutischer Sicht 2 unterschiedliche Konstellationen darstellt, wurde für die vorliegende Bewertung abweichend vom pU festgelegt, dass für die Fragestellung 1A die Intervention Lomitapid sein sollte und für 1B Lomitapid in Kombination mit LDL-Apherese. Der Komparator sollte jeweils LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie sein. Dabei sollte Lomitapid zulassungsgemäß angewendet werden.

Fragestellung 2

Die Fragestellung 2 adressierte der pU nicht. Für die vorliegende Bewertung ist die Intervention Lomitapid, und der Komparator ist eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung. Die zulassungsgemäße Anwendung wurde dabei jeweils beachtet.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nannte der pU solche, die aus seiner Sicht relevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde – abgesehen vom LDL-C-Wert, siehe Abschnitt 2.3.1.2 – nicht vorgenommen, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

Studientyp

Der pU plante, die Fragestellung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu untersuchen und gab ergänzend an, dass die Untersuchungen mindestens 2 Patienten enthalten sollten.

Für die Nutzenbewertung waren grundsätzlich RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. In der vorliegenden Bewertung wurden Daten niedrigerer Evidenzstufen daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllten.

Studiendauer

Der pU hat keine Mindeststudiendauer festgelegt.

Abweichend zum pU wurde eine Mindeststudiendauer von 12 Monaten für die vorliegende Nutzenbewertung festgelegt, da es sich bei Lomitapid um eine Dauertherapie bei einer chronischen Erkrankung handelt, die insbesondere zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt wird.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, wurde keine Bewertung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse vorgenommen.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Bei der Dokumentation der Suchstrategien der bibliografischen Recherche ergaben sich mehrere Inkonsistenzen. Die Suchstrategie in Embase weist einen Verknüpfungsfehler auf. Eine Zeile für den Studienfilter fehlt in der ODER-Verknüpfung (Anhang 4-A1, Embase,

Tabelle 4-82, Zeile 10). Die Trefferzahlen erscheinen jedoch plausibel und legen nahe, dass die Suche nicht in der dargestellten Form ausgeführt wurde. Zudem fällt bei den Suchstrategien für MEDLINE und Embase auf, dass in einigen Zeilen die Suchsyntax nicht mit einem Punkt endet (z. B. Anhang 4-A1, MEDLINE, Tabelle 4-81, Zeile 1 oder Embase, Tabelle 4-82, Zeile 1). Dies sind Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese durchgeführt.

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien hat der pU jeweils eine separate bibliografische Recherche zu Lomitapid sowie zur LDL-Apherese durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Bei der Dokumentation der Suchstrategien der bibliografischen Recherchen fällt bei den Suchstrategien für MEDLINE und Embase auf, dass die Suchsyntax in einige Zeilen nicht mit

einem Punkt endet (z. B. Anhang 4-A4, Tabelle 4-84, Zeile 1 bis 5; Tabelle 4-85, Zeile 1 bis 4, Tabelle 4-87, Zeile 29 bis 30). Zudem fehlen in einem Fall für die Datenbank Embase Angaben in welchen Feldern mit dem angegebenen Suchbegriff gesucht wurde (z. B. Anhang 4-A4, Tabelle 4-85, Zeile 5). Eine Suche ohne diese Information ist in der Advanced Search der genutzten Oberfläche nicht möglich. Dies sind Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung ist somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Lomitapid und der LDL-Apherese durchgeführt.

Die Suche des pU zu Lomitapid ist geeignet, während die Suche zur LDL-Apherese nicht geeignet ist, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das EU Clinical Trials Register in der Suche zur LDL-Apherese. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 0 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 9 Treffern. Die vom pU verwendete Suchsyntax ist sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht zuverlässig arbeitet.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools hinsichtlich weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu überprüfen, wurde eine Suche zu Lomitapid in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) auch die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante Lomitapid-Studie, die vom pU nicht gefunden wurde.

Auf die Vollständigkeitsprüfung zu Studien zur LDL-Apherese wurde verzichtet, da der entsprechende vom pU vorgelegte Studienpool nicht für die Nutzenbewertung geeignet war.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält weder RCTs noch nicht randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Lomitapid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er versuchte daher über bestverfügbare Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Lomitapid abzuleiten. Allerdings hat der pU nur Fragestellung 1B der vorliegenden Nutzenbewertung bearbeitet. Für die Fragestellungen 1A und 2 hat der pU keine Daten vorgelegt.

Für Fragestellung 1B hat der pU verschiedene Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche auf Basis der Studien 005 und 012 vorgelegt, die er mit Option A, B und C benannte, sowie Studien zur LDL-Apherese, deren Berücksichtigung er als „historischen Vergleich“ bezeichnete. Die Optionen A bis C sowie die Studien zur LDL-Apherese bezeichnete der pU als „im Dossier dargelegte Evidenz“.

Über die vom pU als im „Dossier dargelegte Evidenz“ bezeichneten Daten hinaus, führte er als weitere Studien seine Registerstudie LOWER und die an Gesunden durchgeführten Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 auf.

Die nachfolgende Abbildung 2, die Modul 4 A des Dossiers entnommen ist, zeigt die vom pU als „im Dossier dargelegte Evidenz“ bezeichneten Analysen. Für eine Übersicht aller im Dossier benannten Studien und Analysen siehe auch Tabelle 5 in Abschnitt 2.3.1.

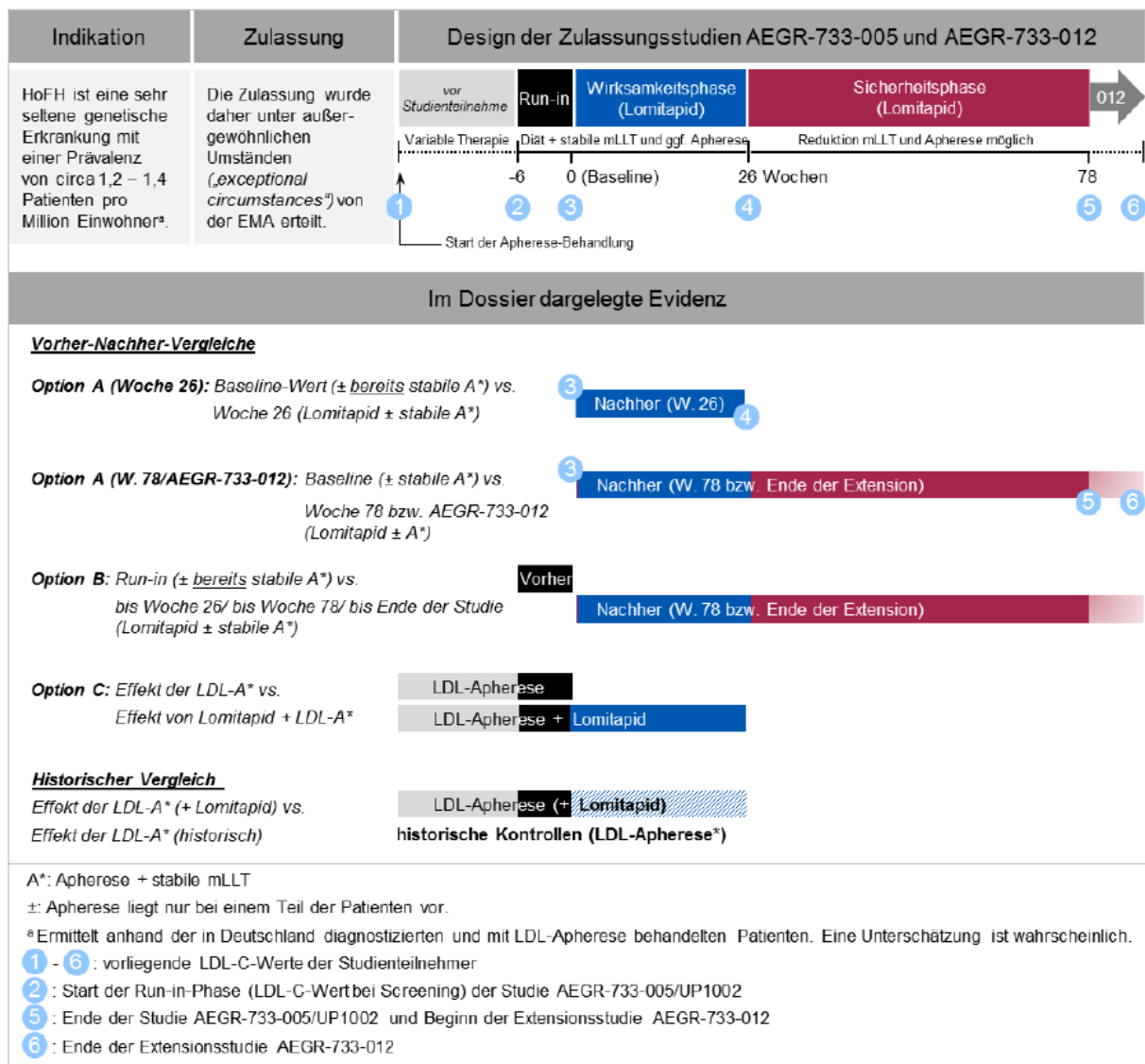


Abbildung 2: Abbildung 4-9 aus Modul 4 A: „Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH“

Die vom pU vorgelegten Daten waren für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1B insgesamt nicht geeignet.

Nachfolgend werden für die Option B, die Extensionsstudie 012, die Studien zur LDL-Apherese sowie für die Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 die Gründe beschrieben, die dazu führten, dass diese Analysen und Daten nicht weiter für die Nutzenbewertung betrachtet wurden. Die Kommentierung der Studie 005 (Optionen A und C) und der Studie LOWER findet sich im Ergebnisabschnitt 2.3.1.2.

Analyse „Option B“ des pU konzeptionell ungeeignet

In der einarmigen Studie 005 wurde ab der 6-wöchigen Run-in-Phase die individuelle lipidsenkende Therapie der HoFH-Patienten aus Diät, medikamentösen Lipidsenkern und ggf. LDL-Apherese stabil gehalten. Ab Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patienten zusätzlich Lomitapid über 78 Wochen sowie ggf. weitere 48 Wochen (Extensionsstudie 012).

In seiner „Option B“ hat der pU für den LDL-C-Wert die Differenz aus folgenden 2 Vorher-Nachher-Vergleichen gebildet:

- Vorher-Nachher-Vergleich 1: Änderung des LDL-C-Wertes zu Behandlungsbeginn mit Lomitapid gegenüber einem Wert nach Behandlung (entspricht Option A des pU)
- Vorher-Nachher-Vergleich 2: Änderung des LDL-C-Wertes von Beginn der Run-in-Phase bis Ende der Run-in-Phase (das heißt bis Behandlungsbeginn)

Option B vergleicht daher jeweils eine Änderung des LDL-C-Wertes unter folgenden Bedingungen:

- Lomitapidbehandlung über 26 bis 78 Wochen (exklusive Extension) begleitend zu einer zuvor stabilisierten und anschließend bereits 6 Wochen angewandten lipidsenkenden Therapie,
- lipidsenkende Therapie über 6 Wochen, die zuvor stabilisiert wurde.

Weder die Populationen noch die Behandlungszeiträume sind daher vergleichbar. Insgesamt ist die mit Option B vorgelegte Analyse des pU daher weder sinnvoll zu interpretieren, noch auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ausgerichtet.

Ergebnisse der Extensionsstudie 012 nicht verwertbar

Die Studie 012 ist die Extensionsstudie der Studie 005. Bei der Studie 005 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie. In die Studie 005 wurden 29 Erwachsene mit HoFH eingeschlossen, die zulassungsgemäß mit Lomitapid behandelt wurden (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1.1). Nach 78 Wochen konnten Patienten, die die Studie 005 beendet hatten, an der Extensionsstudie 012 teilnehmen. Nur ca. zwei Drittel der Patienten (N = 19) aus der Studie 005 nahmen an der Extensionsstudie teil (siehe Tabelle 12). Es lagen keine Auswertungen der Werte aller Patienten der Studie 005 für den Gesamtbeobachtungszeitraum bis Ende der Studie 012, analog zu einer Intention-to-treat-Auswertung bei RCTs, vor, weder für die Gesamtpopulation noch für die relevante Teilpopulation. Durch die Selektion der Patienten bei Übertritt in die Studie 012 und der fehlenden Auswertung über den Gesamtbeobachtungszeitraum kann ein bedeutender Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, sodass die Studie 012 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet wurde.

Studien zur LDL-Apherese nicht ausreichend ähnlich

Der pU identifizierte insgesamt 6 Studien inklusive einer Extensionsstudie zu einer der anderen 5 Studien, in denen HoFH-Patienten (ohne randomisierten Vergleich) unter LDL-Apheresebehandlung betrachtet wurden [23,24,26-29] (Charakterisierung der Studien siehe Anhang A, Tabelle 14). Ergebnisse aus diesen Studien zum LDL-C-Wert bezeichnete der pU als „historischen Vergleich“. Allerdings führte er mit den Daten aus den Studien keine Analyse im Sinne eines nicht adjustierten historischen Vergleichs durch. Er zog die LDL-C-Änderungen dieser Studien lediglich als historische Referenzwerte für eine unter LDL-Apherese erreichbare Senkung des LDL-C-Wertes heran. Daher wurden diese Daten abweichend vom pU in der vorliegenden Bewertung nicht als „historischer Vergleich“, sondern als historische LDL-C-Referenzwerte bezeichnet. Durch Abgleich mit historischen LDL-C-Werten der mit LDL-Apherese behandelten Patienten der Studie 005 wollte der pU insbesondere nachweisen, dass diese in einer Größenordnung liegen, die aufgrund der vorherigen LDL-Apherese zu erwarten sind (zur Option C, Studie 005 siehe auch Abschnitt 2.3.1.2).

Angaben zu UE aus den Studien zur LDL-Apherese stellte der pU zwar im Modul 4 A dar, zog sie allerdings zur Beschreibung des Zusatznutzens nicht heran.

Um den historischen LDL-C-Referenzwert zu bilden, fasste der pU die Ergebnisse von 3 der 6 Studien zur LDL-C-Wert-Änderung unter LDL-Apherese metaanalytisch zusammen (Di Minno 1990, Gordon 1992, Koga 1999). 3 Studien bezog er nicht in seine Analyse mit ein, da keine ausreichenden Daten berichtet würden (Gordon 1998 und Graesdal 2012), er sie nicht für vergleichbar mit den anderen 3 Studien halte (Graesdal 2012) und keine geeignete Auswertung des LDL-C vorläge (Bosch 2006).

Die vom pU vorgelegten 6 Studien waren nicht als Quelle für historische LDL-C-Referenzwerte geeignet, da die Daten zum Teil so alt sind, dass keine dem heutigen Stand der Medizin entsprechende medikamentöse Lipidsenkung zur Anwendung kommen konnte. So steht die Wirkstoffgruppe der Statine erst seit Anfang der 1990er-Jahre zur Verfügung [30]. Das vom pU im Abschnitt 3.1 in Modul 3 A genannte Ezetimib wurde erst im Jahr 2002 zugelassen [31]. 4 der 6 vom pU herangezogenen Publikationen stammten aus den Jahren 1990 bis 1999, die Untersuchungen waren entsprechend vorher durchgeführt worden – insbesondere die 3 Publikationen, deren Ergebnisse er für den LDL-C-Referenzwert metaanalytisch zusammengefasst hat, stammten aus den Jahren 1990 bis 1999. Zudem berichtete Koga 1999 nur über 2 HoFH-Patienten. Darüber hinaus fehlten Informationen zu Begleittherapie in den Publikationen zu Di Minno 1990, Gordon 1992 und Gordon 1998. Bosch 2006, Di Minno 1990, Gordon 1992 und 1998 schlossen auch Kinder ein. Je nach Studie war der Anteil Kinder unter den HoFH-Patienten unbekannt und bei Bosch 2006 wurden sehr wahrscheinlich größtenteils Kinder (7 von 10 HoFH-Patienten) untersucht. Die Zulassung von Lomitapid bezieht sich jedoch ausschließlich auf Erwachsene. Der pU selbst stellt an anderer Stelle des Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) fest, dass die Vergleichbarkeit der Patienten und

Therapieregimes in den einzelnen Studien zu historischen LDL-C-Referenzwerten eingeschränkt ist.

Aufgrund der unterschiedlichen Methoden zur Messung der LDL-C-Senkung in den Studien zur LDL-Apherese ist es zudem nicht sinnvoll, einen Mittelwert über die Werte der 3 Studien Di Minno 1990, Gordon 1992, Koga 1999 zu bilden: Die Studie Di Minno 1990 führte Vorher-Nachher-Vergleiche durch. Gordon 1992 und Koga 1999 schätzten die mittlere LDL-C-Konzentration über die Zeit. Diese beiden Studien wiederum verwendeten verschiedene Schätzverfahren.

Insgesamt ließ sich aus den vom pU vorgelegten Studien kein sinnvoller historischer Referenzwert für die unter Apherese erreichbare Senkung des LDL-C-Wertes ableiten.

Ausschluss der Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029

Die beiden Pharmakokinetikstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029, die der pU neben der Studie LOWER als „weitere Studien“ aufführte, waren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da es sich um Studien an Gesunden handelte.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist aus verschiedenen Gründen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 1B geeignet. Die in Option B vorgelegten Analysen waren konzeptionell ungeeignet, die Studien 012, AEGR-733-024 und AEGR-733-029 waren nicht relevant. Die Studien zur Ableitung eines historischen LDL-C-Referenzwertes nach LDL-Apherese, die der pU in Option C verwendet hat, eigneten sich nicht für die Ermittlung eines historischen LDL-C-Referenzwertes. Option A des pU war zwar konzeptionell auf die Beantwortung der Fragestellung 1B der Nutzenbewertung ausgerichtet, das Vorgehen des pU war jedoch inadäquat (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lomitapid herangezogen.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lomitapid herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lomitapid herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Es lagen keine geeigneten Daten aus weiteren Untersuchungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.3.2). Die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen des pU wurden daher nicht weiter kommentiert.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezog sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm durchgeführten Analysen, die von ihm eingeschlossenen Studien 005, 012, Studien zur LDL-Apherese sowie die von als „weitere Studien“ betrachteten Studien LOWER, AEGR-733-024 und AEGR-733-029. Dabei weist er selbst auf die geringe Vergleichbarkeit der Studien zur LDL-Apherese hin (siehe oben). Die Studie LOWER sei lediglich ergänzend von ihm dargestellt worden. Die vorgelegten Daten waren jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.3.2). Daher wurden die Angaben des pU nicht kommentiert.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau der Daten aller von ihm vorgelegten Studien leitete der pU für die Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Aus Abschnitt 4.4.1 des Modul 4 A geht hervor, dass er die Wahrscheinlichkeit auf Basis der Vorher-Nachher-Vergleiche als Hinweis einstuft. Für Patienten mit HoFH bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind, hält der pU einen Zusatznutzen nicht für belegbar, da er diese Population im deutschen Versorgungskontext für nicht relevant hält (siehe Abschnitt 2.6.1)

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorlagen, wurden die Ausführungen des pU nicht kommentiert.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lomitapid eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

In Abschnitt 4.5.2 von Modul 4 A des Dossiers begründete der pU, warum er ausschließlich Daten aus nicht vergleichenden Studien vorgelegt hat. Dies sei nachweislich die bestverfügbare Evidenz für dieses Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die äußerst geringe Prävalenz der Erkrankung entspräche einer Orphan-Indikation. Die (aufgrund nicht zugelassener Dosierung) nicht im Dossier eingereichte Phase-2-Studie habe eine dramatische Reduktion des LDL-C-Wertes in HoFH-Patienten gezeigt. Aus ethischen Gründen sei auf eine parallele Kontrollgruppe verzichtet worden, da alle Patienten von der LDL-C-Reduktion profitieren sollten.

Laut pU sei ein Vorher-Nachher-Vergleich auf Basis der Zulassungsstudie 005 möglich. Zudem trafen die folgenden Voraussetzungen für solche Vergleiche, trotz fehlender Verblindung und Randomisierung zu, die in der ICH-E10-Richtlinie [32] hinterlegt seien:

- Objektive Endpunkte, deren Ergebnis verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können;
- ein sehr großer Behandlungseffekt mit einem kleinen p-Wert, damit ein zufälliger Unterschied ausgeschlossen werden kann;
- Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren, wie z. B. Baseline-Charakteristika, Diagnostik und Begleittherapie;
- wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien.

Unter anderem merkte der pU zum 3. Spiegelstrich an, dass identische Patientencharakteristika vorlagen, da die Patienten sich selbst als Kontrolle dienten. Zum letzten Punkt beschrieb der pU, dass Lomitapid begleitend zu maximaler lipidsenkender Therapie einschließlich LDL-Apherese zugelassen sei. Dabei existiere keine adäquate Vergleichstherapie.

Zunächst einmal ist nachvollziehbar, dass der pU versuchte, den Zusatznutzen von Lomitapid über Daten geringerer Evidenzlevel nachzuweisen, da er keine direkt vergleichende Studien durchgeführt hat. Allerdings sind RCTs auch bei Patienten mit HoFH sinnvoll und möglich. Dies gilt auch aus ethischer Sicht, denn schließlich lagen zu Studienbeginn nur Erkenntnisse aus einer einarmigen Phase-2-Studie mit einer in der Studie 005 nicht verwendeten Dosierung vor.

Insgesamt waren die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Lomitapid abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.3.2).

Der Aussage des pU, die Patientencharakteristika seien identisch gewesen, da es sich um dieselben Patienten in der Vorher-Nachher-Betrachtung gehandelt habe, wurde nicht per se zugestimmt. So wurden die LDL-C-Ursprungswerte zwar für fast alle Patienten identifiziert, die in der Studie 005 eine LDL-Apherese erhalten hatten, allerdings stammten diese Ursprungswerte aus der Vergangenheit – es blieb unklar, wie weit zurück die Messungen dieser Werte lagen, und es lagen Patientencharakteristika der Patienten mit LDL-Apherese weder zum Zeitpunkt dieser Messung noch zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Lomitapid vor. Zudem ist die vom pU beschriebene Aussage, Lomitapid sei nur bei maximaler lipidsenkender Therapie und einschließlich LDL-Apherese zugelassen, nicht zutreffend. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Lomitapid ist breiter und umfasst die begleitende Behandlung zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne LDL-Apherese bei erwachsenen HoFH-Patienten. Dies zeigt auch das Lomitapid-Register (Studie LOWER): Nur ein kleiner Teil der dort erfassten Patienten erhält Lomitapid zusätzlich zu einer LDL-Apherese. Darüber hinaus ist anzumerken, dass mit der LDL-Apherese für die Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Lomitapid vorliegt und ein entsprechender Vergleich hierfür sinnvoll ist.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität entfiel bis auf den Endpunkt LDL-C (siehe Abschnitt 2.3.1.2), da für die vorliegende Bewertung keine geeigneten Daten vorlagen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [25]. Lomitapid ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese bei erwachsenen Patienten mit HoFH angezeigt [25].

Entsprechend den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese Population weiter differenziert in:

- erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1A),
- erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1B), und
- erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass sich der LDL-Rezeptor-unabhängige Wirkmechanismus von Lomitapid additiv zu der bereits mittels Standardtherapie erreichten Lipidsenkung addiere und dem Rebound-Effekt der LDL-Apherese entgegenwirke. Der Zusatz von Lomitapid führe daher zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterinwerte und gegebenenfalls zu einer Reduzierung der LDL-Apherese-Frequenz.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU führt eine orientierende Recherche in MEDLINE sowie ergänzend eine Handsuche durch, um Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der HoFH zu ermitteln. Hierbei fanden sich keine Daten zur Inzidenz der Erkrankung.

Die Angaben des pU zur Prävalenz schwanken zwischen 1 pro 1 000 000 Einwohner [33,34] und ca. 3 bis 6 pro 1 000 000 Einwohner [5,8,35]. Die Angaben beruhen unter anderem auf internationalen Schätzungen auf Basis der Prävalenz der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie sowie auf den Ergebnissen eines genetischen Screenings in den

Niederlanden [5,8,33-35]. Der pU weist daraufhin, dass die Daten zum einen nicht quantitativ bestimmt, sondern theoretisch geschätzt wären. Zum anderen würden die Daten aus den Niederlanden auch nicht diagnostizierte Patienten einschließen und wären durch Gründer-effekte möglicherweise beeinflusst. Mit Gründereffekten ist gemeint, dass sich die HoFH in Ethnien häufen kann, die geografisch oder kulturell isoliert leben oder gelebt haben, z. B. Französisch-Kanadier und christliche Libanesen [9,36]. Für die Niederlande wäre es z. B. die Region West-Friesland [37].

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beruht auf einer im Jahr 2012 durchgeführten Befragung von 187 Ärzten deutscher Apherese- und Lipidzentren [38] sowie auf Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu in 2013 gestellten Anträgen zur Durchführung einer LDL-Apherese bei HoFH [39]. Auf dieser Grundlage ermittelt der pU 95 bis 114 HoFH-Patienten in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenz von ca. 1,2 bis 1,4 pro 1 000 000 Einwohner.

Da Lomitapid nur für Erwachsene zugelassen ist, werden Patienten unter 18 Jahren herausgerechnet. Der Anteil liegt dem pU zufolge zwischen 21 % (berechnet auf Basis der Daten von GBE Bund für die Allgemeinbevölkerung [40]) und 30 % (Expertenbefragung des pU, Quelle nicht beigelegt). Den höheren Anteil von 30 % im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung führt der pU auf die geringere Lebenserwartung von HoFH-Patienten zurück.

Unter Berücksichtigung eines Anteils der GKV-Patienten von 86,5 % [41] ermittelt der pU 58 bis 78 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Diese Angaben beziehen sich auf die in Fragestellung 1B definierte Population von HoFH-Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten.

Zum Anteil der Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten, macht der pU keine Angaben (Fragestellung 1A).

Laut pU gibt es keine Evidenz dafür, dass in Deutschland nicht alle HoFH-Patienten bereits mit maximal tolerierter diätetischer und medikamentöser Therapie behandelt werden. Er geht daher davon aus, dass es keine erwachsenen Patienten gibt, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2).

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU berechnete Patientenzahl ist rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar:

- Die Berechnung der GKV-Zielpopulation beruht ausschließlich auf Angaben zu diagnostizierten HoFH-Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt werden. Nicht berücksichtigt werden HoFH-Patienten, die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten

(Fragestellung 1A und Fragestellung 2) oder die noch nicht diagnostiziert worden sind. Die Prävalenz wird daher unterschätzt. Darauf weist der pU selbst hin.

- Der vom pU berechnete Anteil der unter 18-jährigen Patienten von 21 % ist nicht nachvollziehbar. Eigene Berechnungen auf Grundlage der vom pU angegebenen Quelle ergeben einen Anteil von rund 16 % [40]. Weiterhin ist die Annahme eines höheren Anteils von Patienten unter 18 Jahren bei HoFH zwar plausibel, der vom pU angegebene Anteil von 30 % kann jedoch aufgrund der fehlenden Quellen nicht nachvollzogen werden.
- Die Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bereinigt der pU um den Anteil der privat versicherten Patienten. Diese Daten beziehen sich jedoch nur auf die vertragsärztliche Versorgung, das heißt nur auf GKV-Patienten. Sie müssen daher nicht bereinigt werden.

Insgesamt wird die Anzahl der GKV-Patienten vom pU unterschätzt.

Eigene Berechnungen ergeben für Fragestellung 1B eine Anzahl von 69 bis 96 Patienten. Hierbei wurde bei der Unter- und der Obergrenze ein Anteil der unter 18-jährigen Patienten von 16 % berücksichtigt. Weiterhin wurde bei der Obergrenze kein Anteil für privat versicherte Patienten abgezogen.

Die Größenordnungen der GKV-Patienten für Fragestellung 1A und 2 sind auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifizierbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht bei gleichbleibender Mortalität von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten innerhalb der nächsten 5 Jahre aus. HoFH ist eine autosomal vererbte Krankheit, deren Auftreten nicht von Umwelteinflüssen beeinflusst wird.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Fragestellung 1A und 1B die LDL-Apherese gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie und

- für Fragestellung 2 die maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt.

Aus der Wirkstoffgruppe der Statine berücksichtigt der pU allein Simvastatin, da dieser Wirkstoff neben Pravastatin Leitsubstanz der entsprechenden Festbetragsgruppe ist und die Fachinformation explizite Dosierungsempfehlungen für HoFH-Patienten enthält [42].

Als weitere lipidsenkende Wirkstoffe berücksichtigt der pU Colestyramin, Colesevelam, Gemfibrozil, Ezetimib und die fixen Kombinationen von Ezetimib und Simvastatin sowie von Ezetimib und Atorvastatin.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der medikamentösen Therapie entsprechen den Fachinformationen [25,31,42-47].

Für die LDL-Apherese setzt der pU eine Behandlungsfrequenz von 1-mal alle 2 Wochen und 2-mal pro Woche als Unter- und Obergrenze an (26 bis 104 Behandlungen pro Jahr). Er begründet dies mit den Angaben von Fresenius Medical Care zur LDL-Apheresebehandlung mit DALI und einer Studie von Julius et al. zu LDL-Apheresebehandlungen in Sachsen [48,49]. Die Angaben in diesen Publikationen beziehen sich jedoch nicht spezifisch auf HoFH-Patienten und können daher nicht nachvollzogen werden. Weiterhin ist der Anteil der Patienten, die 2-mal pro Woche eine LDL-Apheresebehandlung erhalten, in der Studie von Julius et al. mit 3,4 % gering (4 von 119 Patienten) [49]. In einer aktuellen Leitlinie zur Behandlung der HoFH wird als theoretisch optimale Frequenz eine LDL-Apherese 1-mal pro Woche genannt und darauf hingewiesen, dass in den meisten Zentren die Therapie 1-mal alle 2 Wochen durchgeführt wird [8].

3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Lomitapid gibt der pU mit 20 bis 60 mg 1-mal täglich an. Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [31,42-47]. Für Colesevelam weist der pU den Verbrauch jeweils für die Mono- und die Kombinationstherapie aus.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lomitapid für die Wirkstärken 5, 10 und 20 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2014 wieder. Nach diesem Datum ist Lomitapid nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass weitere Wirkstärken von 40 und 60 mg voraussichtlich im Laufe des Jahres 2015 zu gleichen Preisen auf den Markt kommen werden. Die weiteren Kostenberechnungen beruhen auf den Preisen der Wirkstärken von 20 und 60 mg. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 26 289,94 € für eine Packung (Wirkstärke 20 oder 60 mg) mit 28 Tabletten.

Die Kosten der weiteren Medikamente geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2015 wieder. Die Kosten von Simvastatin und Gemfibrozil stellen eine leichte Überschätzung dar, da der pU den entsprechenden Herstellerrabatt nach § 130a SGB V nicht berücksichtigt.

Die Kosten der LDL-Apherese setzen sich aus der EBM-Ziffer 13620 (Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese; 15,30 €) [50] und der Sachkostenpauschale zusammen. Diese wird jeweils von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen festgelegt. Auf Basis der öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen gibt der pU eine Spanne von 884,50 € [51] bis 1140,14 € [52] an. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU für Lomitapid angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus den Fachinformationen [25]. Die jährlichen Kosten pro Patient für die Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung liegen zwischen 36,88 € (Sonoelastografie) und 149,87 € (Magnetresonanzenz-elastografie).

Weiterhin werden für die LDL-Apherese vom pU Kosten in Höhe von 519,13 € für das operative Anlegen eines Shunts berechnet. Dieser Eingriff ist laut pU bei ca. 10 bis 15 % der Patienten erforderlich.

Für alle weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU davon aus, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Lomitapid mit 342 745,03 € bis 342 858,02 €. Diese Angaben sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient von Simvastatin und Gemfibrozil werden aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts leicht überschätzt. Die Kosten der anderen Wirkstoffe sind plausibel.

Die Kosten der LDL-Apherese werden aufgrund der zu hohen Behandlungsfrequenz deutlich überschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einer schrittweisen Marktdurchdringung innerhalb von 3 Jahren aus. Er schätzt für das 1. Jahr einen Versorgungsanteil von 25 %, für das 2. Jahr von 50 % und für das 3. Jahr von 75 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der GKV-Patienten wird vom pU unterschätzt, da Patienten die keine LDL-Apherese erhalten, nicht berücksichtigt werden.

Eigene Berechnungen ergeben für Fragestellung 1B eine Anzahl von 69 bis 96 Patienten. Die Zahl der in den Fragestellungen 1A und 2 definierten Patienten können auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifiziert werden.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für Lomitapid sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient von Simvastatin und Gemfibrozil (fehlende Berücksichtigung des Herstellerrabatts) sowie der LDL-Apherese (zu hohe Behandlungsfrequenz) werden überschätzt. Die Kosten der anderen Wirkstoffe sind plausibel.

Eigene Berechnungen ergeben folgende Jahrestherapiekosten:

- Simvastatin: 77,28 € bis 123,53 €
- Gemfibrozil: 111,67 € bis 164,85 €
- LDL-Apherese (26 bis 52 Behandlungen pro Jahr): 22 997,00 € bis 59 287,28 €

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Lomitapid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Diese Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen abgesehen von folgendem Punkt umfassend: Die Angaben aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (eine Fachinformation lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor) zur gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Induktoren und CYP3A4-Hemmern unter Lomitapidtherapie waren nicht vollständig dargestellt. So beschrieb der pU nicht, dass die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut vermieden werden sollte und bei Absetzen eines CYP3A4-Induktors unter Umständen die Lomitapid-Dosis zu senken ist.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lomitapid ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.

Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden [25].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es lagen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Lomitapid	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1A)	keine Angaben	auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifizierbar
	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1B)	58–78	Eigene Berechnungen ergeben für Fragestellung 1B eine Anzahl von 69 bis 96 Patienten.
	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)	0	auf Basis der Angaben in Modul 3 A nicht quantifizierbar
a: Angaben des pU HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar	
Lomitapid plus lipidsenkende medika- mentöse Therapie mit oder ohne LDL- Apheresebehandlung	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausge- schöpft worden sind und die keine LDL- Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1A) oder die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten (Fragestellung 1B)	342 745,03–342 858,02 plus Kosten für lipidsenkende medika- mentöse Therapie mit oder ohne LDL- Apheresebehandlung	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für Lomitapid sind plausibel.	
LDL-Apherese		23 516,13–119 093,69	Die Jahrestherapiekosten pro Patient von Simvastatin und Gemfibrozil (fehlende Be- rücksichtigung des Herstellerrabatts) sowie der LDL-Apherese (zu hohe Behandlungsfrequenz) werden überschätzt.	
ggf. medikamentöse lipidsenkende Therapie				
Simvastatin		81,03–131,25		
Colestyramin		219,95–1319,69		
Colesevelam		1563,66 ^b –2736,41 ^c		
Ezetimib		637,69		Eigene Berechnungen ergeben folgende Jahrestherapiekosten: Simvastatin: 77,28 €–123,53 € Gemfibrozil: 111,67 €–164,85 € LDL-Apherese: 22 997,00 €–59 287,28 €
Ezetimib / Simvastatin		770,33		
Ezetimib / Atorvastatin		813,95		
Gemfibrozil		118,37–173,23		
Lomitapid plus lipidsenkende medika- mentöse Therapie mit oder ohne LDL- Apheresebehandlung		erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind (Fragestellung 2)	342 745,03–342 858,02 plus Kosten für lipidsenkende medika- mentöse Therapie mit oder ohne LDL- Apheresebehandlung	Die Kosten der anderen Wirkstoffe sind plausibel.
medikamentöse lipidsenkende Therapie				
Simvastatin	81,03–131,25			
Colestyramin	219,95–1319,69			
Colesevelam	1563,66 ^b – 2736,41 ^c			
Ezetimib	637,69			
Ezetimib / Simvastatin	770,33			
Ezetimib / Atorvastatin	813,95			
Gemfibrozil	118,37–173,23			
a: Angaben des pU b: Angaben für Kombinationstherapie c: Angaben für Monotherapie HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDL: Low Density Lipoprotein; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Diagnostik

Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z. B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von schweren Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Gegenanzeigen

Es liegen folgenden Gegenanzeigen bei der Anwendung von Lomitapid vor:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation (SmPC) genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber sowie Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten.*
- *Patienten mit bekannter signifikanter oder chronischer Darmerkrankung wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption.*
- *Gleichzeitige Anwendung von > 40 mg Simvastatin.*
- *Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid zusammen mit starken oder mittelstarken Hemmern des Cytochroms P450 (CYP) 3A4.*
- *Schwangerschaft.*

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten mit einer stabilen Erhaltungsdosis von Lomitapid, die Atorvastatin erhalten, sollte entweder ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten werden oder die Dosis von Lomitapid halbiert werden. Patienten, die einen anderen schwachen Cyp3A-Hemmer einnehmen, sollten sorgfältig überwacht werden und es sollte ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten oder die Dosis von Lomitapid halbiert werden. Die Anwendung von Johanniskraut und Konsum von Grapefruitsaft sollte während der Einnahme von

Lomitapid vermieden werden. Bei Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie die Rate und das Ausmaß der Metabolisierung von Lomitapid erhöhen.

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen und die Anwendung von Lomitapid ist bei Patienten, die mit hohen Simvastatin-Dosen (> 40 mg) behandelt werden, kontraindiziert. Lomitapid wurde nicht auf Wechselwirkungen mit Gallensäurebindern (Harze wie Colesevelam und Colestyramin) untersucht. Da Gallensäurebinder die Resorption oraler Arzneimittel beeinflussen können, sollten Gallensäurebinder mindestens vier Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach Lomitapid eingenommen werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Lomitapid die Wirksamkeit östrogenbasierter oraler Kontrazeptiva direkt beeinflusst. Allerdings können Diarrhö und/oder Erbrechen die Hormonresorption senken. Vorsicht ist hingegen geboten, wenn Lomitapid mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischen Potenzial angewendet wird, denn die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist nicht bekannt. Unter Umständen ist eine häufigere Überwachung der Leberwerte erforderlich. Lomitapid erhöht außerdem die Plasmakonzentration von Warfarin. Bei Patienten, die Warfarin einnehmen, sollte der INR-Wert regelmäßig überwacht werden, insbesondere nach Änderungen der Dosierung von Lomitapid. Darüber hinaus hemmt Lomitapid P-gp in vitro und kann die Resorption von P-gp-Substraten erhöhen. Alkohol kann die Fettspiegel in der Leber erhöhen und eine Leberschädigung verursachen oder verschlimmern. Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lomitapid nicht empfohlen.

Weitere Hinweise zur Anwendung

Das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lomitapid werden durch die Einhaltung einer fettarmen Diät (< 20 %) reduziert. Die Anwendung zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Lomitapid sollte daher auf nüchternen Magen mindestens zwei Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden. Basierend auf Beobachtungen erniedrigter essentieller Fettsäure- und Vitamin-E-Spiegel in klinischen Prüfungen sollten die Patienten während der gesamten Behandlung mit Lomitapid täglich Nahrungsergänzungsmittel einnehmen (400 IE Vitamin E, ca. 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag).

Besondere Warnhinweise

Bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz und milder Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) sollte eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht

überschritten werden. Lomitapid kann zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sowie zu Steatosis hepatis führen. Während des ersten Jahres sollten vor jeder Dosiserhöhung oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt, Leberuntersuchungen durchgeführt werden (mindestens ALT und AST). Nach dem ersten Jahr sollten diese Untersuchungen mindestens alle drei Monate und vor jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Die Dosis von Lomitapid sollte gesenkt werden, wenn erhöhte Aminotransferasen festgestellt werden, und die Behandlung sollte bei persistierenden oder klinisch signifikanten Erhöhungen abgebrochen werden.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Aegerion stellt vor Inverkehrbringen Fortbildungsmaterialien bereit, die sich an das medizinische Fachpersonal richten, das Lomitapid voraussichtlich verschreibt/anwendet. Dieses Material enthält detaillierte Informationen zur Diagnostik, zur Anwendung, zu gastrointestinalen und hepatischen Ereignissen, zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und zu Wechselwirkungen des Arzneimittels. Außerdem wird Schulungsmaterial für Patienten zur Verfügung gestellt, um das Verständnis der hepatischen Risiken bei der Behandlung mit Lomitapid zu gewährleisten. Darüber hinaus wurde ein Register initiiert, das die Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden, beobachtet (LOWER).

Dies ist eine Zusammenfassung, detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lomitapid [online]. 05.06.2014 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_TrG.pdf.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33(13): 1635-1701.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478-3490.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011; 217(Suppl 1): S1-S44.
7. Watts GF, Van Bockxmeer FM, Bates T, Burnett JR, Juniper A, O'Leary P. A new model of care for familial hypercholesterolaemia from Western Australia: closing a major gap in preventive cardiology. Heart Lung Circ 2010; 19(7): 419-422.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management: a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.
9. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients; clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5(3 Suppl): S1-S8.

10. National Collaborating Centre for Primary Care. Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH): full guideline [online]. 08.2008 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>.
11. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, Van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124(20): 2202-2207.
12. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(4): 413-422.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 03.10.2014 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf.
14. Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen: zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V [online]. 25.07.2003 [Zugriff: 13.10.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.
15. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1795-1803.
16. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1066-1074.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
18. Sacks FM, Moya LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97(15): 1446-1452.
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N 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(9753): 1670-1681.
20. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358(9298): 2026-2033.

21. European Medicines Agency. Lojuxta: European public assessment report [online]. 30.05.2013 [Zugriff: 16.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf.
22. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208(2): 317-321.
23. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW, Brown DC, Dau PC, Gotto AM Jr et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1992; 70(11): 1010-1016.
24. Koga N, Watanabe K, Kurashige Y, Sato T, Hiroki T. Long-term effects of LDL apheresis on carotid arterial atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients. *J Intern Med* 1999; 246(1): 35-43.
25. European Medicines Agency. Lomitapid: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 08.05.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf.
26. Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial* 2006; 10(3): 210-218.
27. Di Minno G, Cerbone AM, Cirillo F, Postiglione A, Colucci M, Semeraro N et al. Hemostatic variables in homozygous familial hypercholesterolemia: effect of regular plasma cholesterol removal by low density lipoprotein apheresis. *Arteriosclerosis* 1990; 10(6): 1119-1126.
28. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM Jr, Graham K, Illingworth DR et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1998; 81(4): 407-411.
29. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2012; 6(4): 331-339.
30. Simvastatin (Zocor u.a.) generisch: Kosten sparen, Therapie verbessern. *Arznei-Telegramm* 2003; 34(3): 25-26.
31. MSD. EZETROL 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 13.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. European Medicines Agency. Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96) [online]. 01.2001 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002925.pdf.
33. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Ed). The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill Information Services Company; 2001. S. 2863-2913.
34. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease; II: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52(7): 1544-1568.
35. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J 2015; 36(9): 560-565.
36. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. Clin Biochem Rev 2004; 25(1): 49-68.
37. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC, Vissers MN, Kindt I, Hutten BA et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. Neth Heart J 2011; 19(4): 175-182.
38. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. Clinicoecon Outcomes Res 2013; 5: 189-192.
39. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht 2013 [online]. 12.2013 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2013.pdf.
40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011); Region: Deutschland, Geschlecht: beide Geschlechter, Nationalität: alle Nationalitäten [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10.04.2014 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.
41. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 04.2014 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf.
42. Hexal. SimvaHEXAL Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 05.01.2015]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/dokumente/fi/2014_09_alle_51006314_it.pdf.
43. Bristol-Meyers Squibb. Quantalan zuckerfrei: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 20.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

44. Genzyme. Cholestagel 625 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. MSD. Inegy: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. MSD. Atozet Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Pfizer. Gevilon: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Fresenius Medical Care. Therapeutische Apherese DALI: direkte Adsorption von Lipoproteinen [online]. 2005 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: https://www.fresenius.de/documents/DALI_Broschuere_deutsch.pdf.
49. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR. Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1): 51-55.
50. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2015) [online]. 09.06.2015 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2015.pdf.
51. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg, AOK Hamburg, Innungskrankenkasse Hamburg, Landesverband Nord der Betriebskrankenkassen, See-Krankenkasse, Verband der Angestellten-Krankenkassen/Arbeiter-Ersatzkassen. Vereinbarung zur Vergütung ärztlicher Leistungen und Kostenerstattung bei LDL-Apheresen [online]. 01.01.2000 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: <http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/371/ldl-apherese.pdf>.
52. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen [online]. 14.01.2014 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: <http://www.kvn.de/praxis/abrechnung/binarywriterservlet?imgUid=a2c40f15-1fb1-f041-de0d-4515b8ff6bcb&uBasVariant=11111111-1111-1111-1111-111111111111>.

Anhang A– Ergänzende Darstellung: Tabellen zu Extensionsstudie 012 und den Studien zur LDL-Apherese

Tabelle 12: Charakterisierung der Studie 012 – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
012	offen, einarmig	erwachsene Patienten mit HoFH, die Woche 78 der Studie 005 beendet haben, mit maximal tolerierter Dosis von Lomitapid ^b	Lomitapid ± Apherese + Lipidsenker + Diät (N = 19) Patienten mit LDL-Apherese (n = 3)	Analyse nach 48 Wochen ^c	10 Zentren in Italien, Kanada, Südafrika, USA 10/2009–12/2014	primär: Änderung des LDL-C-Wertes sekundär: unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Endpunkte, die für eine Nutzenbewertung relevant gewesen wären. b: Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die für die Teilnahme an der Folgestudie geeignet waren und teilnehmen wollten. Ausschlusskriterien waren u. a. Gewichtsverlust bei einem BMI < 18,5 kg/m² und Hepatotoxizität. c: Im Dossier wurde eine Analyse nach 48 Wochen vorgelegt. Die Studie blieb aktiv in jedem Land bis die lokale Behörde eine Entscheidung hinsichtlich der Zulassung getroffen hat. BMI: Body-Mass-Index; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl der Patienten einer Teilpopulation						

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen der Studie 012 – weitere Untersuchungen: Lomitapid (Fragestellung 1B)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitmedikation
012	Lomitapid 1-mal täglich in maximal tolerierter Dosis von 5, 10, 20, 40, 60 oder 80 mg ^a ± Apherese + Lipidsenker	Bestehende individuelle lipidsenkende Therapie (Diät, Lipidsenker, ggf. Apherese) wurde beibehalten und konnte nach Ermessen des/der Behandelnden angepasst werden.
a: Eine Reduktion der Dosis aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Hepatotoxizität, Gewichtsverlust) oder eine Steigerung der Dosis nach einer Reduktion bis zu individueller Höchstdosis aus Studie 005 war möglich.		

Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Studien zu historischen LDL-C-Referenzwerten – weitere Untersuchungen: LDL-Apherese

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Bosch 2006	offen, prospektiv, einarmig	Patienten mit HoFH, HeFH und Hypercholesterinämie mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen (11–71 Jahre)	HoFH mit LDL-Apherese + Lipidsenker (n = 10) HeFH und anderen Hypercholesterinämien mit LDL-Apherese + Lipidsenker (n = 83)	5 Jahre	Deutschland, Österreich 01/1997–03/2002	LDL-C-Wert
Di Minno 1990	offen, nicht randomisiert kontrolliert, gematcht	Patienten mit HoFH (14–30 Jahre) ----- Gesunde Probanden	LDL-Apherese + Diät (n = 5) ----- Diät (n = 10)	5 Monate	keine Angabe	LDL-C-Wert
Gordon 1992	offen, kontrolliert, zum Teil randomisiert	Patienten mit HoFH (5–70 Jahre) ----- Patienten mit HeFH (5–70 Jahre)	unkontrolliert: LDL-Apherese + Lipidsenker + Diät (n = 10) ----- randomisierter Vergleich: LDL-Apherese + Lipidsenker + Diät (N = 45) Diät + Lipidsenker (N = 9)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 18 Wochen Rebound-Phase: 4 Wochen ohne LDL-Apherese, Möglichkeit der Teilnahme an der Follow-up-Studie	USA Zeitraum: keine Angabe	LDL-C-Wert, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Studien zu historischen LDL-C-Referenzwerten – weitere Untersuchungen: LDL-Apherese

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte ^a
Gordon 1998		Patienten mit HoFH	LDL-Apherese + Lipidsenker + Diät (n = 10)	Follow-up-Studie von Gordon 1992		unerwünschte Ereignisse
		Patienten mit HeFH	LDL-Apherese + Lipidsenker + Diät (n = 39)	5 Jahre inkl. Initialstudie Gordon 1992		
Graesdal 2012	retrospektiv unkontrolliert, offen	Patienten mit HoFH (6–44 Jahre)	LDL-Apherese + Lipidsenker (n = 7)	4 Jahre	Norwegen 1998–2012	LDL-Wert, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Koga 1999	nicht randomisiert kontrolliert, offen	erwachsene Patienten mit HoFH und HeFH (34–56 Jahre)	HoFH mit LDL-Apherese + Lipidsenker (n = 2)	mittlere Behandlungsdauer 7,8 Jahre	Japan Zeitraum: keine Angabe	LDL-C-Wert
			HeFH mit LDL-Apherese + Lipidsenker (n = 11)			
		erwachsene Patienten mit HeFH (44–74 Jahre)	Lipidsenker (n = 10)	mittlere Behandlungsdauer 5,5 Jahre		
a: Die Angaben beinhalten ausschließlich den Endpunkte LDL-C-Wert und patientenrelevante Endpunkte. HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der Patienten einer Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gogol, Manfred	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?