

IQWiG-Berichte – Nr. 340

Lomitapid **(Addendum zum Auftrag A15-23)**

Addendum

Auftrag: A15-46
Version: 1.0
Stand: 12.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lomitapid (Addendum zum Auftrag A15-23)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.10.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-46

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Lars Beckmann
- Ulrich Grouven

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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Daten.....	2
2.1 Einordnung der vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten	
Informationen.....	2
2.2 Ergebnisse	4
2.3 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lomitapid: Studie 005 – LDL-C-Werte (Ergebnisse zum Vorher-Nachher-Vergleich).....	5
Tabelle 2: Lomitapid: Studie 005 – LDL-C-Werte (länderbezogene Ergebnisse, Vorher-Nachher-Vergleich).....	6
Tabelle 3: Lomitapid: Studie 005 – Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LOCF	last observation carried forward
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes UE
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.10.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-23 (Lomitapid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU weitere Informationen zur Studie AEGR-733-005 vorgelegt [1]. Der G-BA hat das IQWiG daher mit der Auswertung der Studie AEGR-733-005 (nachfolgend Studie 005 genannt) beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, wie sich die LDL-Cholesterin-Konzentration und weitere erfasste Parameter während der Beobachtung darstellten und wie diese zu bewerten sind.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Daten

2.1 Einordnung der vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Informationen

Der pU hatte im ursprünglichen Dossier zu Lomitapid seine Aussagen zum Zusatznutzen auf mehrere Analysen gestützt, die er als „Option A“, „Option B“ und „Option C“ bezeichnet hat. Wie in der Dossierbewertung A15-23 beschrieben wurde, war lediglich Option A konzeptionell auf eine Fragestellung der Nutzenbewertung ausgerichtet [2], und zwar auf Fragestellung 1B: Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apherese-Behandlung erhalten. 10 der 29 in die Studie 005 eingeschlossenen Patienten wurden mit einer LDL-Apherese behandelt und waren daher für diese Fragestellung potenziell relevant. Alle weiteren Aussagen zur Studie 005 im vorliegenden Addendum beziehen sich auf diese Patienten bzw. Fragestellung.

Option A des pU stellt einen Vorher-Nachher-Vergleich dar (betrachtet wurde die Änderung des LDL-C-Wertes zu Behandlungsbeginn gegenüber den LDL-C-Werten nach 26 und 78 Wochen). Abgesehen von der per se geringen Aussagekraft eines Vorher-Nachher-Vergleichs war auch das konkrete Vorgehen des pU im Dossier inadäquat. In der Dossierbewertung A15-23 wurden insbesondere folgende Mängel benannt [2]:

- 1) Inhaltliche Unvollständigkeit: Die Studie LOWER wurde nicht in die Analysen einbezogen.
- 2) Keine adäquaten Auswertungen zum LDL-C-Wert²: Es wurden jeweils lediglich LDL-C-Werte unmittelbar vor Durchführung einer LDL-Apherese ermittelt. Dadurch war keine Beurteilung der LDL-C-Last möglich.
- 3) Eignung der Patienten aus Studie 005 für Fragestellung 1B unklar: Informationen zur lipidsenkenden Vorbehandlung sowie zur Optimierung der LDL-Apherese-Behandlung gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten fehlten.
- 4) Keine adäquate Auswertung zu unerwünschten Ereignissen (UE): Es wurden nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie 005 dargestellt.

Zu Punkt 1) hat der pU in seiner Stellungnahme argumentiert, dass eine gemeinsame Aufbereitung der Studien LOWER und 005 aus seiner Sicht nicht sinnvoll ist [1]. Unter anderem sei die mittlere Lomitapid-Dosis in der LOWER-Studie mit 10 mg täglich deutlich niedriger als in der Studie 005 mit 40 mg täglich. Dies sei unter anderem bedingt durch „eine streng definierte Dosis-Eskalation“ in der Studie 005, während dies „im klinischen Alltag“ (in der Studie LOWER) „weniger streng“ erfolge. Auch wenn eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien LOWER und 005 aus den genannten Gründen

² In der Dossierbewertung A15-23 wurde auch dargelegt, dass der pU nicht nachgewiesen hat, dass die Senkung des LDL-C-Werts in der bewertungsrelevanten Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt. Dies ist jedoch nicht Gegenstand des vorliegenden Addendums.

hinterfragt werden kann, wäre jedoch mindestens die Gegenüberstellung der Ergebnisse der beiden Einzelstudien sinnvoll. Der pU hat jedoch keine neuen Daten zur Studie LOWER vorgelegt, die eine Bewertung dieser Studie für Fragestellung 1B ermöglicht hätten. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher auch unter Berücksichtigung seiner Stellungnahme inhaltlich unvollständig.

Zu Punkt 2) hat der pU in seiner Stellungnahme argumentiert, dass die alleinige Betrachtung der unmittelbar vor einer LDL-Apherese erhobenen LDL-C-Werte für die Nutzenbewertung von Lomitapid aus seiner Sicht ausreicht. Zur Unterstützung seiner Argumentation hat er unter anderem einen individuellen LDL-C-Wert-Verlauf bei einer Patientin einige Wochen mit und einige Wochen ohne Lomitapid-Behandlung vorgelegt (Werte vor und nach LDL-Apherese; Abbildung 1 der Stellungnahme des pU [1]). Dieser Verlauf stützt jedoch nicht die Argumentation des pU. Im Gegenteil bestätigt er die Ausführungen in der Dossierbewertung A15-23 dahingehend, dass die Erhebung von LDL-C-Werten nach LDL-Apherese (mindestens die Erhebung des LDL-C-Werts unmittelbar *nach* LDL-Apherese, also des Talspiegels) für die Beurteilung der LDL-C-Last zwingend erforderlich ist. Denn bei dieser Patientin zeigt sich, bezogen auf die LDL-C-Werte nach LDL-Apherese, keine oder nur eine geringfügige zusätzliche Senkung durch Lomitapid. Demgegenüber ist in diesem Verlauf, bezogen auf die Spitzenspiegel (LDL-C-Werte unmittelbar *vor* LDL-Apherese), eine deutliche LDL-C-Senkung unter Lomitapid-Behandlung zu erkennen. Eine alleinige Betrachtung der LDL-C-Werte unmittelbar *vor* LDL-Apherese, wie vom pU vorgenommen, kann die Potenz der LDL-C-Senkung durch Lomitapid daher deutlich überschätzen. Die vom pU vorgelegten Daten zu LDL-C-Werten sind deshalb auch unter Berücksichtigung seiner Stellungnahme inadäquat.

Zu Punkt 3) hat der pU in seiner Stellungnahme patientenbezogene Informationen vorgelegt (Tabelle 2 der Stellungnahme des pU [1]). Anhand dieser Informationen lässt sich die Eignung der Patienten für Fragestellung 1B zwar nicht abschließend beurteilen, da z. B. Angaben zur Unverträglichkeit einzelner Wirkstoffe fehlen. Die Eignung lässt sich jedoch genauer einschätzen:

- Zur Frage der maximalen Ausschöpfung einer medikamentösen Behandlung ist erkennbar, dass zwar alle 10 Patienten mit einem Statin und Ezetimib behandelt wurden, jedoch nur 2 Patienten mit einem weiteren lipidsenkenden Wirkstoff (Niacin bzw. Gallensäurebinder). Darüber hinaus war bei 3 der 10 Patienten das Statin vergleichsweise niedrig dosiert (< 50 % der in der jeweiligen Fachinformation empfohlenen Maximaldosis [3,4]: Rosuvastatin 10 mg [Patient Nr. 01-004]; Simvastatin 20 mg [Patienten Nr. 31-001 und 35-001]). Insbesondere bei diesen 3 Patienten ist die Eignung für Fragestellung 1B fraglich. Im vorliegenden Addendum wurden daher Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser 3 Patienten durchgeführt.
- Zur Frage der Optimierung der LDL-Apherese gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten ist festzustellen, dass nur bei 2 der 10 Patienten eine LDL-Apherese

wöchentlich durchgeführt wurde. Bei 6 Patienten wurde die LDL-Apherese alle 2 Wochen, bei den beiden übrigen Patienten noch seltener durchgeführt (alle 4 Wochen [Patientin Nr. 01-003] bzw. alle 6 Wochen [Patientin Nr. 31-001]). Insbesondere bei den 2 letztgenannten Patientinnen ist die Optimierung der LDL-Apherese gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten infrage zu stellen. Im vorliegenden Addendum wurden daher weitere Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser 2 Patientinnen durchgeführt.

Zu Punkt 4) hat der pU in seiner Stellungnahme weitere Informationen vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass innerhalb der interessierenden Teilpopulation der 10 Patienten mit LDL-Apherese keine schwerwiegenden UE (SUE) aufgetreten sind. Informationen zu Therapieabbrüchen wegen UE hat der pU hingegen nicht vorgelegt. Aufgrund der unter Punkt 3) beschriebenen patientenbezogenen Informationen (der Angabe der Patienten-Nummern) ließen sich diese jedoch aus den mit dem ursprünglichen Dossier eingereichten Unterlagen zur Studie 005 ableiten [5]. Ebenso ließen sich hierdurch die Ergebnisse zu gastrointestinalen und leberbezogenen schweren UE (Klassifikation nach CTCAE: Grad 3 oder 4) für die interessierende Teilpopulation ableiten. Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auch mit diesen Daten nicht möglich, da der pU hierzu keine Informationen vorgelegt hat.

Aus den zuvor beschriebenen patientenbezogenen Informationen (Angabe der Patienten-Nummern) ließ sich zusätzlich ableiten, dass die Patienten der relevanten Teilpopulation ausschließlich aus den USA (Zentren 01 und 02) und Italien (Zentren 31, 32 und 35) stammten. Die Betrachtung der LDL-C-Werte zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen diesen beiden Ländern. Die länderbezogenen Ergebnisse zum LDL-C-Wert wurden daher ebenfalls ergänzend dargestellt.

2.2 Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Ergebnisse zu LDL-C-Werten der Studie 005 (Vorher-Nachher-Vergleich, Option A des pU) einschließlich der zuvor beschriebenen Sensitivitätsanalysen. Tabelle 3 enthält die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie 005.

Tabelle 1: Lomitapid: Studie 005 – LDL-C-Werte (Ergebnisse zum Vorher-Nachher-Vergleich)

Analyse Endpunkt	N	Studienbeginn MW (SD) [mg/dl]	Woche 26 MW (SD) [mg/dl]	Absolute Änderung (SD) ^a ; p-Wert ^b relative Änderung	Woche 78 MW (SD) [mg/dl]	Absolute Änderung (SD) ^a ; p-Wert ^b relative Änderung
Alle Patienten mit LDL-Apherese						
LDL-C-Last	10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
LDL-C-Wert vor Apherese	10	333 (114)	184 (112)	-149 (114); p = 0,003 -43 %	240 (153)	-93 (143); p = 0,071 -27 %
LDL-C-Wert nach Apherese	10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sensitivitätsanalyse I: Patienten mit LDL-Apherese mindestens alle 2 Wochen						
LDL-C-Wert vor Apherese	8	346 (114)	217 (98)	-129 (101); p = 0,009 -35 %	275 (152)	-72 (150); p = 0,219 -18 %
Sensitivitätsanalyse II: Patienten mit Statindosis ≥ 50 % der Maximaldosis						
LDL-C-Wert vor Apherese	7	347 (92)	198 (120)	-149 (134); p = 0,026 -40 %	283 (160)	-65 (157); p = 0,318 -16 %
Sensitivitätsanalyse III: Patienten mit LDL-Apherese mindestens alle 2 Wochen und Statindosis ≥ 50 % der Maximaldosis						
LDL-C-Wert vor Apherese	6	342 (100)	226 (102)	-116 (149); p = 0,049 -31 %	307 (161)	-35 (149); p = 0,592 -8 %
a: Änderung gegenüber Studienbeginn (Vorher-Nachher-Vergleich). b: Eigene Berechnung (paired t-Test). k.A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Auswertung mittels Last Observation Carried Forward [LOCF]); SD: Standardabweichung.						

Tabelle 2: Lomitapid: Studie 005 – LDL-C-Werte (länderbezogene Ergebnisse, Vorher-Nachher-Vergleich)

Land Analyse Endpunkt	N	Studienbeginn MW (SD)	Woche 26 MW (SD)	Absolute Änderung (SD) ^a relative Änderung	Woche 78 MW (SD)	Absolute Änderung (SD) ^a relative Änderung
Land: USA						
<i>Patienten mit LDL-Apherese</i>						
LDL-C-Wert vor Apherese	6	363 (119)	222 (130)	-141 (143) -35 %	296 (159)	-67 (168) -14 %
<i>Patienten LDL-Apherese mindestens alle 2 Wochen und Statindosis ≥ 50 % der Maximaldosis</i>						
LDL-C-Wert vor Apherese	4	325 (123)	259 (114)	-66 (98) -18 %	351 (168)	+26 (110) +8 %
Land: Italien						
<i>Patienten mit LDL-Apherese</i>						
LDL-C-Wert vor Apherese	4	287 (105)	126 (44)	-161 (68) -56 %	157 (112)	-131 (105) -47 %
<i>Patienten mit LDL-Apherese mindestens alle 2 Wochen und Statindosis ≥ 50 % der Maximaldosis</i>						
LDL-C-Wert vor Apherese	2	376 (28)	161 (18)	-215 (46) -57 %	219 (146)	-157 (173) -40 %
a: Relative Änderung gegenüber Studienbeginn (Vorher-Nachher-Vergleich). MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten (Auswertung mittels Last Observation Carried Forward [LOCF]); SD: Standardabweichung						

Tabelle 3: Lomitapid: Studie 005 – Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
schwere gastrointestinale oder leberbezogene UE ^a	10	2 (20)
SUE	10	0 (0)
Abbruch wegen UE	10	1 (10)
a: Bei beiden Patienten traten sowohl gastrointestinale als auch leberbezogene schwere UE auf. N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Veränderung des LDL-C-Wertes

Da der pU keine Informationen zu LDL-C-Werten nach LDL-Apherese vorgelegt hat, lassen sich zur LDL-C-Last keine Aussagen treffen.

Bezogen auf die LDL-C-Werte unmittelbar vor LDL-Apherese zeigt sich in der Studie 005 im Vorher-Nachher-Vergleich eine statistisch signifikante Absenkung durch Lomitapid zu Woche 26, nicht jedoch zu Woche 78.

Die Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung der Patienten, deren Eignung für Fragestellung 1B fraglich ist (Sensitivitätsanalysen I bis III), zeigen ebenfalls eine statistisch signifikante Senkung zu Woche 26, nicht jedoch zu Woche 78. Der Effekt von Lomitapid ist dabei in allen 3 Sensitivitätsanalysen geringer als in der gesamten Teilpopulation.

Die länderbezogenen Analysen zeigen einen deutlichen Unterschied der Ergebnisse zwischen den USA und Italien. Der Effekt von Lomitapid war in den USA deutlich geringer ausgeprägt als in Italien.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie 005 wurden in der relevanten Teilpopulation (10 Patienten) keine SUE beobachtet. Bei 2 Patienten traten sowohl schwere gastrointestinale als auch schwere leberbezogene UE auf. Bei einem Patienten wurde die Lomitapid-Behandlung wegen eines UE beendet.

2.3 Zusammenfassung

Aus dem Vorher-Nachher-Vergleich der Studie 005 lässt sich die Hypothese ableiten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, kurzfristig das LDL-C senkt, und zwar in einer Größenordnung von ca. 30 bis 40 % relativ zum Ausgangswert. Eine längerfristige LDL-C-Senkung durch Lomitapid lässt sich aus den vorliegenden Daten hingegen nicht ableiten. Zudem bezieht sich die kurzfristige LDL-C-Senkung lediglich auf die LDL-C-Werte unmittelbar vor einer LDL-Apherese. Ob die LDL-C-Last insgesamt, auch kurzfristig, gesenkt wird, ist mangels Daten unklar. Ebenfalls unklar ist, ob der kurzfristige LDL-C-senkende Effekt bzw. dessen Ausmaß auch ohne strikte Titration von Lomitapid erreicht wird; Daten zur Studie LOWER, in der eine solche strikte Titration nicht durchgeführt wurde, fehlen.

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl lassen sich aus der Studie 005, unabhängig von der geringen Aussagesicherheit des Vorher-Nachher-Vergleichs, keine verlässlichen Aussagen zum Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE sowie Therapieabbrüchen wegen UE unter Lomitapid ableiten. Darüber hinaus liegen weder Daten aus der LOWER-Studie noch Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Insgesamt ändern die vom pU mit den Stellungnahmen vorgelegten Informationen die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A15-23 nicht: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3 Literatur

1. Aegerion Pharmaceuticals. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 324: Lomitapid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/175/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lomitapid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-23 [online]. 10.09.2015 [Zugriff: 10.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 324). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-23_Lomitapid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. AstraZeneca GmbH. CRESTOR® 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten [online]. 03.2015 [Zugriff: 10.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbZ-Pharma GmbH. Simvastatin AbZ 10 mg / 20 mg /40 mg / 80 mg Filmtabletten [online]. 06.2014 [Zugriff: 10.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Aegerion Pharmaceuticals. Clinical Study Report: Protocol AEGR-733-005/UP1002: Lomitapide; A Phase III Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor AEGR-733 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia on Current Lipid-lowering Therapy. [unveröffentlicht]. 2012.