



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lomitapid

Vom 27. November 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	15
6. Anhang	26
6.1 Veröffentlichung	26
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4 Therapiekosten	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	37
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39

5.1	Stellungnahme der Aegerion Pharmaceuticals	39
5.2	Stellungnahme der Sanofi Deutschland GmbH	88
5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	104
5.4	Stellungnahme Professor Beil und Professor Parhofer	112
5.5	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	118
5.6	Stellungnahme der D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz- Kreislauf-Erkrankungen e.V.....	132
5.7	Stellungnahme Dr. med. Anja Vogt	145
5.8	Stellungnahme der CholCo e. V.	155
D.	Anlagen.....	160
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	160
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	182

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Lomitapid als Wirkstoff des Arzneimittels Lojuxta® wurde erstmals am 15. Dezember 2013 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 5. Juni 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15. Juni 2015 befristet.

Am 15. Juni 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lomitapid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lomitapid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dos-

siers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie auf Basis des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lomitapid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lomitapid (Lojuxta®) gemäß Fachinformation:

Lomitapid (Lojuxta®) wird angewendet 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten

a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne zusätzliche LDL-Apheresebehandlung:

LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

- b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen Arzneimittel in Betracht, die explizit zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen sind. Diese umfassen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, Gemfibrozil, Ezetimib, Ezetimib/Atorvastatin, Ezetimib/Simvastatin, Colestyramin, Colesevelam.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt die LDL-Apherese in Betracht. Nach der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung ist die LDL-Apherese eine im Rahmen der GKV erbringbare Leistung.

Zu 3. Im betrachteten Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA vor.

Mit Beschluss vom 20. Juli 2004 erfolgte die Bildung einer Festbetragsgruppe: „HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Gruppe 1 in Stufe 2“; die letzte Aktualisierung erfolgte durch einen Beschluss vom 20. Februar 2014 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2.

Es besteht ein Therapiehinweis für den Wirkstoff Ezetimib (Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der AM-RL): Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. Mit Beschluss des G-BA vom 20. Mai 2010 erfolgte die Beauftragung des IQWiG eine Nutzenbewertung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie zu erstellen

Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (zuletzt geändert am 18. April 2013 und in Kraft getreten am 8. November 2013) regelt im Anhang I - anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden (Abschnitt 1: Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren) die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung. Gemäß dieser Richtlinie kann die LDL-Apherese bei Hypercholesterinämie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung durchgeführt werden.

Zu 4. Für die Behandlung der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie werden medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapien zur Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) angewendet. Die Evidenz zu den infrage kommenden Therapien ist in Bezug auf die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie allerdings limitiert. Dies ist vor dem Hintergrund der äußerst geringen Prävalenz der Erkrankung zu betrachten. Die Therapieempfehlungen aus relevanten Leitlinien sehen therapeutische Maßnahmen zur Senkung des LDL-C vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer massiven LDL-C-Reduktion bestehen jedoch Unterschiede in der Indikationsstellung, insbesondere für den Einsatz der nicht-medikamentösen Behandlungen. Für die medikamentöse Lipidsenkung wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das ggf. mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Unterschiede im Nutzen zwischen den Statinen sind in Bezug auf die vorliegende Indikation nicht belegt. Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-C-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lomitapid wie folgt bewertet:

a) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden:

a1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt.

a2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientengruppe hat der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Studie von Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien wurden im Dossier nicht vorgelegt. Im Dossier wurden 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 Weite-

ren Studie 012 genannt) hauptsächlich für den Endpunkt LDL-C dargestellt. Dazu wurden auch historische LDL-C-Referenzwerte aus Studien zur LDL-Apherese herangezogen.

Bei der Studie 005 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie mit 78 Wochen Behandlungsdauer. 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 LDL-Apherese musste ebenfalls während der 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 und stellen die Patientengruppe der Studie 005 dar, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten.

Weiterhin wurden im Dossier unterstützend Ergebnisse des Lomitapid-Registers (Studie AEGR-733-025, im Weiteren Studie LOWER genannt) dargestellt.

Bei der Studie LOWER handelt es sich um eine multizentrische Registerstudie, die seit 2014 durchgeführt wird und weltweit geplant wurde. Das Register schloss zum Zeitpunkt März 2015 insgesamt 84 Erwachsene ein, die mit Lomitapid behandelt wurden, unter denen sich 75 HoFH-Patienten befanden. Die genetische Bestätigung der Diagnose ist kein Einschlusskriterium des Registers. Die durchschnittliche Expositionszeit der Patienten im Register betrug 14 Monate. Insgesamt 6 Patienten wurden zusätzlich mit Apherese behandelt.

Die Auswertungen zur Nutzenbewertung im Dossier auf Basis dieser genannten Studien weisen allerdings so weitgehende methodische Mängel, dass die Ergebnisse zur Bestimmung eines möglichen Zusatznutzens nicht geeignet sind. Dies wird wie folgt begründet:

Zum einen wurden im Dossier die Ergebnisse der 6 Patienten mit LDL-Apherese aus der Registerstudie LOWER nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die somit inhaltlich unvollständig war.

Zum anderen ist zweifelhaft, ob die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ wurde. 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 den weiteren Informationen der Studie geht nicht 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. Es findet sich im Dossier allerdings, ohne Dokumentation von Gründen, die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten.

Darüber hinaus scheint die LDL-Apherese-Frequenz der Patienten der Studie suboptimal. Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH² stellt 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 pharmazeutische Unternehmer keine Angaben gemacht. Im Dossier fand sich nur die entsprechende Angabe für alle Apherese-Patienten, also 10 Patienten mit LDL-Apherese, 6 Patienten mit Plasmaphere-

² Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.

se 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.

Schließlich war die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) nicht adäquat. Im Dossier wurden lediglich UE-Auswertungen für die Gesamtpopulation dargestellt, eine Auswertung von UE für die potenziell relevante Teilpopulation der Studie 005 und der Studie LOWER für die Patientengruppe 1b) war nicht 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.

Darüber hinaus ist die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt einer weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zur Studie 005 vorgelegt, welche das IQWiG bewertet hat (Addendum zum Auftrag A15-23). Diese lassen vermuten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, das LDL-C kurzfristig relativ zum Ausgangswert senkt. Diese Senkung des LDL-C konnte nur für Woche 26 der Studie 005 gezeigt werden; eine anhaltende längerfristige Senkung des LDL-C, die vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung bedeutsam ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.

Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.

Weiterhin ist auch nicht auszuschließen, dass die in der Studie 005 vorgegebene Titration der Lomitapidosis zu einer deutlich höheren Dosierung geführt hat, als dies in der Langzeittherapie üblich ist.

Insgesamt können die Informationen der Stellungnahme die schon geschilderten Mängel der Daten zur Nutzenbewertung nicht ausräumen.

Darüber hinaus wurde die Befristung bis zum 15. Juni 2015 damit begründet, dass neue Daten, insbesondere aus der LOWER-Studie, erwartet werden. Nach wie vor sind die Daten der mit LDL-Apherese behandelten Patienten aus der Studie LOWER nicht vergleichend dargestellt worden.

- b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.

Insgesamt gilt daher der Zusatznutzen für die Lipidsenkung für erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, als nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der Gemeinsame Bundesausschuss geht von ca. 60-70 Patienten aus.

Die HoFH gehört zu den primären Hypercholesterinämien. Diese unterteilen sich in die polygene Hypercholesterinämie sowie die familiäre Hypercholesterinämie. Die HoFH gehört zur familiären Hypercholesterinämie und grenzt sich innerhalb dieser Erkrankung von der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (Prävalenz 1:500) ab.

Die Prävalenz für die homozygote Familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) liegt zwischen 1:860.000 bis 1:1.000.000. Bei einer Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland von 81,2 Mio.³ ergibt sich hieraus eine Anzahl von 81 bis 94 Patienten in Deutschland. Da Lomitapid nur für Erwachsene zugelassen ist, werden anteilig die Patienten unter 18 Jahren (13,08 Mio) herausgerechnet. Hieraus ergibt sich eine Zielpopulation von 68-79 Patienten. Um die Zielpopulation für die GKV zu berechnen, ist der Anteil der G-KV Versicherten heranzuziehen (86,6%)⁴ Daraus ergibt sich die Anzahl der Patienten der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen von 59-69 Patienten. Diese Anzahl kann möglicherweise überschätzt sein, da bei der HoFH von einer reduzierten Lebenserwartung auszugehen ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lojuxta® (Wirkstoff: Lomitapid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und wurde unter besonderen Umständen (exceptional circumstances) von der EMA zugelassen. Der Hersteller ist verpflichtet, eine Langzeitstudie durchzuführen, um weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, einschließlich der Nebenwirkungen auf die Leber, den Magen und den Darm sowie das Herz-Kreislauf-System, zu liefern.

Bei der Anwendung der LDL-Apherese ist die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zu beachten.

³ Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015 Stand: 29.10.2015.

⁴ Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der GKV am 1.7. eines Jahres. Gbe-Bund, Stand 29.10.2015.

Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit HoFH erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Überwachung der Leberfunktion soll gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit von auftretenden Leberschädigungszeichen in Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem hepatologisch erfahrenen Facharzt erfolgen.

Die Überwachung betrifft insbesondere Leberenzymanomalien und eine Überwachung der Leberfunktion im Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung mit Hilfe von Bildgebungsverfahren und der Bestimmung von relevanten Biomarkern gemäß Fachinformation.

Zusätzliche ist zur Risikominimierung die Versorgung der Ärzte mit Fortbildungsmaterial über die Fachinformation hinaus erforderlich (Leitfaden für die Verschreibung, Patientenpass sowie Patientenbroschüren). In diesen werden die folgenden Themen adressiert:

- Auswahl der geeigneten Patientenpopulation
- Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung
- gastrointestinale Effekte
- Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Ernährung sowie Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels
Existenz und Bedeutung des Registers zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER))

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Tabletten bzw. an Behandlungen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der lipidsenkenden Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Einhaltung einer fettarmen Diät wird vorausgesetzt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid

Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 5 mg einmal täglich begonnen und dann kontinuierlich bis zu einer Höchstdosis von 60 mg pro Tag erhöht werden. Diese empfohlene Höchstdosis wurde der Kostendarstellung zugrunde gelegt. Gemäß der Fachinformation von Lojuxta® erfolgt die Einnahme von Lomitapid einmal täglich. Die Angaben zu den Kosten von Lomitapid für die Wirkstärken 5, 10 und 20 mg entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2014. Nach diesem Datum ist Lomitapid nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet.

Medikamentöse lipidsenkende Therapie^{5, 6}

Das Medikament der ersten Wahl zur Senkung von Cholesterinspiegeln bei primärer Hypercholesterinämie ist die Substanzklasse der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-Reduktase-) Inhibitoren). Zur Berechnung wird der Festbetrag der HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 herangezogen. Die Leitsubstanz dieser Gruppe ist neben Pravastatin Simvastatin⁷. Die Fachinformation von Simvastatin enthält eine Dosierungsangabe für Patienten mit HoFH. Des Weiteren sind gemäß der Fachinformation von Lomitapid (Lojuxta[®]) die Wechselwirkungen zwischen Lomitapid und Simvastatin untersucht und entsprechend in den Angaben zur Dosierung von Lomitapid in Kombination mit Simvastatin berücksichtigt worden. Die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin wurden für die Kostendarstellung zugrunde gelegt. Die maximale Tageshöchstdosis ist 80 mg, die mittlere Standard-Tagesdosis liegt bei 40 mg. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderem die maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung festgelegt wurde, wird bei der Darstellung der Kosten nur die Dosierung von 40 bis 80 mg zugrunde gelegt, auch wenn in Einzelfällen die maximal tolerierte Therapie bei geringeren Dosierungen liegen kann. Bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag erfolgt die Einnahme gemäß Fachinformation auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Statine können mit weiteren Lipidsenkern kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Unangemessenheit von Statinen können diese auch als Monotherapie eingesetzt oder untereinander kombiniert werden. Folgende Lipidsenker stehen zur Verfügung:

- Anionenaustauscher: zugelassene Anionenaustauscher sind Colesevelam und Colestyramin. Colesevelam wurde der Kostenberechnung zugrunde gelegt, die empfohlene Tagesdosis bei einer Monotherapie liegt bei 3,75 - 4,375 g. In der Kombination mit einem Statin ist die empfohlene Tagesdosis 2,5- 3,75 g.
- der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg pro Tag.
- das Fibrat Gemfibrozil (Festbetragsgruppe der Clofibrinsäurederivate und Strukturanaloga). Es ist für primäre Hypercholesterinämien mit einer Tagesdosis von 900-1200 mg angezeigt, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
- die Kombinationspräparate Ezetimib/Simvastatin bzw. Ezetimib/Atorvastatin. Ersteres enthält in der maximalen Wirkstärke 10 mg Ezetimib und 80 mg Simvastatin, für eine Kombination mit Lomitapid wird die Kombination mit 10/40 mg Ezetimib/Simvastatin der Kostenkalkulation zugrunde gelegt.

Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese

Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Der behandelnde Arzt entschei-

⁵ Robinson et al. (2011). Treatment of adults with Familial Hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology 5, 18–29.

⁶ Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 32, 1769–1818.

⁷ Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2014 vom 26. September 2013 vereinbart zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

det patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zu meist wöchentlich. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.

Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Leberfunktionstests durch Bestimmung von Leberenzymaktivität, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung einer Hypercholesterinämie hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Hingegen wird gemäß der Fachinformation bei einer Behandlung mit Lomitapid eine Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung mittels Bildgebungsverfahren berücksichtigt. Die Spanne ergibt sich aus den Kosten für zwei alternative bildgebende Methoden zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose: der Sono-Elastographie (abdominelle Sonographie) und der Magnetresonanz-Elastographie (MRT-Untersuchung des Oberbauchs) inklusive einer radiologischen Konsiliarpauschale und ggf. einer Grundpauschale für Fachärzte für Innere Medizin ohne Schwerpunkt.

Die jährlichen Kosten pro Patient für die Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung liegen zwischen 36,88 € (Sono-Elastographie) und 129,12 € (Magnetresonanz-Elastographie). Im Einzelfall kann zusätzlich eine Grundpauschale in Höhe von 20,75 € anfallen (GOP 13211).

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat drei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Januar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie final festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Mai 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde

am 15. Juni 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Lomitapid ist der 15. Juni 2015

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juni 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lomitapid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. September 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Oktober 2015 statt. Das IQWiG wurde am 27. Oktober 2015 beauftragt, eine ergänzende Auswertung der mit dem Dossier eingereichten Daten vorzunehmen.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. November 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	13. Oktober 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung IQWiG
AG § 35a	3. November 2015 17. November 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	27. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BAnz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lomitapid in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juni 2014 (BAnz AT 02.07.2014 B1) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lomitapid wie folgt ergänzt:

Lomitapid

Beschluss vom: 27. November 2015

In Kraft getreten am: 27. November 2015

BAnz AT 17.12.2015 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31.07.2013:

Lomitapid (Lojuxta®) wird angewendet 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).

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten

a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung

LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 60 - 70 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lojuxta® (Wirkstoff: Lomitapid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und wurde unter besonderen Umständen (exceptional circumstances) von der EMA zugelassen. Der Hersteller ist verpflichtet, eine Langzeitstudie durchzuführen, um weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, einschließlich der Nebenwirkungen auf die Leber, den Magen und den Darm sowie das Herz-Kreislauf-System, zu liefern.

Bei der Anwendung der LDL-Apherese ist die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zu beachten.

Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit HoFH erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Überwachung der Leberfunktion soll gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit von auftretenden Leberschädigungszeichen in Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem hepatologisch erfahrenen Facharzt erfolgen.

Die Überwachung betrifft insbesondere Leberenzymanomalien und eine Überwachung der Leberfunktion im Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung mit Hilfe von Bildgebungsverfahren und der Bestimmung von relevanten Biomarkern gemäß Fachinformation.

Zusätzlich ist zur Risikominimierung die Versorgung der Ärzte mit Fortbildungsmaterial über die Fachinformation hinaus erforderlich (Leitfaden für die Verschreibung, Patientenpass sowie Patientenbroschüren). In diesen werden die folgenden Themen adressiert:

- Auswahl der geeigneten Patientenpopulation
- Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung
- gastrointestinale Effekte
- Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Ernährung sowie Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels

Existenz und Bedeutung des Registers zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER))

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese				
Lomitapid	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365	365
lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese				
Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1- 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemfibrozil	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. LDL-Apherese	zyklisch wöchentlich bis 14-täglich	26-52	1	26 - 52

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LDL-Apherese: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</u>				
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
LDL-Apherese	zyklisch wöchentlich bis 14-täglich	26-52	1	26 - 52
ggf. lipidsenkende Therapie				
Simvastatin	kontinuierlich 1 oder 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemfibrozil	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
b) <u>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</u>				
Simvastatin	kontinuierlich 1 oder 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/ Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Gemfibrozil	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365
-------------	---------------------------------	----------------	-----	-----

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese			
Lomitapid	5, 10, 20 mg	28	365 - 1095 ⁹
lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese			
Simvastatin	40 mg ¹⁰	100	365
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg	100	365
Ezetimib/ Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 - 730
ggf. LDL-Apherese	nicht zutreffend	nicht zutreffend	26 - 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
a) <u>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</u>			
LDL-Apherese	nicht zutreffend	nicht zutreffend	26 - 52

⁸ Jeweils größte Packung.

⁹ Gemäß der Fachinformation von Lojuxta® erfolgt die Einnahme von Lomitapid einmal täglich. Bei einer Höchstdosis von 60 mg und einer Wirkstärke von maximal 20 mg pro Tablette entspricht die höchste Dosierung einer täglichen einmaligen Einnahme von 3 Tabletten pro Tag respektive 1095 Tabletten pro Jahr.

¹⁰ Gemäß Fachinformation dürfen Simvastatin-Dosen von > 40 mg nicht zusammen mit Lomitapid gegeben werden.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
ggf. lipidsenkende Therapie			
Simvastatin	20 oder 40 mg	100	365 - 1 095 ¹¹
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/ Simvastatin	10/80 mg	100	365
Ezetimib/ Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 - 730
b) <u>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung</u>			
Simvastatin	20 oder 40 mg	100	365 - 1095 ¹¹
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/ Simvastatin	10/80 mg	100	365
Ezetimib/ Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 - 730

¹¹ Bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag erfolgt die Einnahme gemäß Fachinformation auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹²	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese		
Lomitapid	27 880,71 € (5 mg – 20 mg) ¹³	26 289,94 € [1,77 € ¹⁴ ; 1589,00 € ¹⁵]
lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese		
Simvastatin ¹⁶	23,97 € (40 mg)	21,17 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,03 € ¹⁵]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € ¹⁴ ; 10,76 € ¹⁵]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € ¹⁴ ; 20,62 € ¹⁵]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,05 € [1,77 € ¹⁴ ; 11,83 € ¹⁵]
Ezetimib/ Atorvastatin	237,30 € (10/80 mg)	223,00 € [1,77 € ¹⁴ ; 12,53 € ¹⁵]
Gemfibrozil ¹⁶	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,15 € ¹⁵] 30,59 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,84 € ¹⁵]
ggf. LDL-Apherese ¹⁷	-	884,50 € – 1 140,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
a) <u>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)</u>		
LDL-Apherese ¹⁷	-	884,50 € - 1 140,14 €
ggf. lipidsenkende Therapie		
Simvastatin ¹⁶	23,97 € (40 mg)	21,17 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,03 € ¹⁵]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € ¹⁴ ; 10,76 € ¹⁵]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € ¹⁴ ; 20,62 € ¹⁵]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,05 € [1,77 € ¹⁴ ; 11,83 € ¹⁵]

¹² Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015.

¹³ Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014 (letzte verfügbare Angabe), derzeit in Deutschland nicht im Verkehr.

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁶ Festbetrag.

¹⁷ IQWiG Nutzenbewertung: Sachkostenpauschale (inklusive der GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung)“).

Ezetimib/ Atorvasta- tin	237,30 € (10/80 mg)	223,00 € [1,77 € ¹⁴ ; 12,53 € ¹⁵]
Gemfibrozil ¹⁶	25,50 € (600 mg)	22,58 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,15 € ¹⁵]
	34,20 € (900 mg)	30,59 € [1,77 € ¹⁴ ; 1,84 € ¹⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl der zu- sätzlich notwen- digen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Pati- ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese				
Lomitapid	Überwachung im Hin- blick auf eine progressi- ve Lebererkrankung ¹⁸	36,88 €- 129,12 € ¹⁹	1	36,88 €- 129,12 € ¹⁹

¹⁸ IQWiG Nutzenbewertung: Die Spanne der Kosten für eine Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung ergibt sich aus den Kosten für die Bildgebungsverfahren Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (Sono-Elastographie) und Magnetresonanz-Elastographie.

¹⁹ Im Einzelfall kann zusätzlich eine Grundpauschale in Höhe von 20,75 € anfallen (GOP 13211).

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese	
Lomitapid 5 – 60 mg	342 708,15 € - 1 028 124,44 €
Lipidsenkende Therapie ²⁰	77,27 € - 2 983,18 €
LDL-Apherese	22 997,00 € - 59 287,28 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	36,88 € - 129,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	
LDL-Apherese	22 997,00 € - 59 287,28 €
Lipidsenkende Therapie ²⁰	77,27 € - 2 983,18 €
b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie ²⁰	77,27 € - 2 983,18 €

²⁰ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen:
von: 40 mg Simvastatin bis: 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lomitapid**

Vom 27. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 27. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BAnz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lomitapid in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juni 2014 (BAnz AT 02.07.2014 B1) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lomitapid wie folgt ergänzt:

Lomitapid

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Juli 2013:

Lomitapid (Lojuxta[®]) wird angewendet 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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a)

a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten

a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung

LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) gegebenenfalls mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind mit oder ohne gleichzeitige LDL-Apheresebehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apherese erhalten

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

a2: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 60 – 70 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lojuxta® (Wirkstoff: Lomitapid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und wurde unter besonderen Umständen (exceptional circumstances) von der EMA zugelassen. Der Hersteller ist verpflichtet, eine Langzeitstudie durchzuführen, um weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, einschließlich der Nebenwirkungen auf die Leber, den Magen und den Darm sowie das Herz-Kreislauf-System, zu liefern.

Bei der Anwendung der LDL-Apherese ist die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zu beachten.

Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit HoFH erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Überwachung der Leberfunktion soll gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit von auftretenden Leberschädigungszeichen in Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem hepatologisch erfahrenen Facharzt erfolgen.

Die Überwachung betrifft insbesondere Leberenzymabnormalitäten und eine Überwachung der Leberfunktion im Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung mit Hilfe von Bildgebungsverfahren und der Bestimmung von relevanten Biomarkern gemäß Fachinformation.

Zusätzlich ist zur Risikominimierung die Versorgung der Ärzte mit Fortbildungsmaterial über die Fachinformation hinaus erforderlich (Leitfaden für die Verschreibung, Patientenpass sowie Patientenbroschüren). In diesen werden die folgenden Themen adressiert:

- Auswahl der geeigneten Patientenpopulation
- Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung
- gastrointestinale Effekte
- Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Ernährung sowie Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels

Existenz und Bedeutung des Registers zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER))

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--	---------------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid
als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese

Lomitapid	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
-----------	-------------------------------	----------------	-----	-----

lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese

Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Gemfibrozil	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. LDL-Apherese	zyklisch wöchentlich bis 14-täglich	26 – 52	1	26 – 52

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, mit oder ohne LDL-Apherese: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen)

LDL-Apherese	zyklisch wöchentlich bis 14-täglich	26 – 52	1	26 – 52
--------------	---	---------	---	---------

gegebenenfalls lipidsenkende Therapie

Simvastatin	kontinuierlich 1 oder 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemfibrozil	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Simvastatin	kontinuierlich 1 oder 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Colesevelam	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Simvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ezetimib/Atorvastatin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemfibrozil	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
--------------------------	------------	--	---

Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid

als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese

Lomitapid	5, 10, 20 mg	28	365 – 1 095 ²
-----------	--------------	----	--------------------------

lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese

Simvastatin	40 mg ³	100	365
-------------	--------------------	-----	-----

¹ Jeweils größte Packung.

² Gemäß der Fachinformation von Lojuxta[®] erfolgt die Einnahme von Lomitapid einmal täglich. Bei einer Höchstdosis von 60 mg und einer Wirkstärke von maximal 20 mg pro Tablette entspricht die höchste Dosierung einer täglichen einmaligen Einnahme von 3 Tabletten pro Tag respektive 1 095 Tabletten pro Jahr.

³ Gemäß Fachinformation dürfen Simvastatin-Dosen von > 40 mg nicht zusammen mit Lomitapid gegeben werden.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/Simvastatin	10/40 mg	100	365
Ezetimib/Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 – 730
gegebenenfalls LDL-Apherese	nicht zutreffend	nicht zutreffend	26 – 52

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)

LDL-Apherese	nicht zutreffend	nicht zutreffend	26 – 52
--------------	------------------	------------------	---------

gegebenenfalls lipidsenkende Therapie

Simvastatin	20 oder 40 mg	100	365 – 1 095 ⁴
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/Simvastatin	10/80 mg	100	365
Ezetimib/Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 – 730

b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Simvastatin	20 oder 40 mg	100	365 – 1 095 ⁴
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/Simvastatin	10/80 mg	100	365
Ezetimib/Atorvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 – 730

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	--	---

Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid

als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese

Lomitapid	27 880,71 € (5 mg – 20 mg) ⁶	26 289,94 € [1,77 € ⁷ ; 1 589,00 € ⁸]
-----------	--	---

lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese

Simvastatin ⁹	23,97 € (40 mg)	21,17 € [1,77 € ⁷ ; 1,03 € ⁸]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € ⁷ ; 10,76 € ⁸]

⁴ Bei einer Höchstdosierung von 80 mg Simvastatin pro Tag erfolgt die Einnahme gemäß Fachinformation auf 3 Gaben pro Tag verteilt, d. h. 20 mg, 20 mg und 40 mg am Abend. Hieraus ergibt sich eine Gesamtanzahl von 1 095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

⁵ Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015.

⁶ Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014 (letzte verfügbare Angabe), derzeit in Deutschland nicht im Verkehr.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁹ Festbetrag.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € ⁷ ; 20,62 € ⁸]
Ezetimib/Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,05 € [1,77 € ⁷ ; 11,83 € ⁸]
Ezetimib/Atorvastatin	237,30 € (10/80 mg)	223,00 € [1,77 € ⁷ ; 12,53 € ⁸]
Gemfibrozil ⁹	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € ⁷ ; 1,15 € ⁸] 30,59 € [1,77 € ⁷ ; 1,84 € ⁸]
gegebenenfalls LDL-Apherese ¹⁰	-	884,50 € – 1 140,14 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)

LDL-Apherese ¹⁰	-	884,50 € – 1 140,14 €
----------------------------	---	-----------------------

gegebenenfalls lipidsenkende Therapie

Simvastatin ⁹	23,97 € (40 mg)	21,17 € [1,77 € ⁷ ; 1,03 € ⁸]
Colesevelam	205,31 €	192,78 € [1,77 € ⁷ ; 10,76 € ⁸]
Ezetimib	197,10 €	174,71 € [1,77 € ⁷ ; 20,62 € ⁸]
Ezetimib/Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,05 € [1,77 € ⁷ ; 11,83 € ⁸]
Ezetimib/Atorvastatin	237,30 € (10/80 mg)	223,00 € [1,77 € ⁷ ; 12,53 € ⁸]
Gemfibrozil ⁹	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,58 € [1,77 € ⁷ ; 1,15 € ⁸] 30,59 € [1,77 € ⁷ ; 1,84 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese				
Lomitapid	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Leber- erkrankung ¹¹	36,88 € – 129,12 € ¹²	1	36,88 € – 129,12 € ¹²

¹⁰ IQWiG Nutzenbewertung: Sachkostenpauschale (inklusive der GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung)“).

¹¹ IQWiG Nutzenbewertung: Die Spanne der Kosten für eine Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung ergibt sich aus den Kosten für die Bildgebungsverfahren Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (Sono-Elastographie) und Magnetresonananz-Elastographie.

¹² Im Einzelfall kann zusätzlich eine Grundpauschale in Höhe von 20,75 € anfallen (GOP 13211).



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese	
Lomitapid 5 – 60 mg	342 708,15 € – 1 028 124,44 €
Lipidsenkende Therapie ¹³	77,27 € – 2 983,18 €
LDL-Apherese	22 997,00 € – 59 287,28 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	36,88 € – 129,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)	
LDL-Apherese	22 997,00 € – 59 287,28 €
Lipidsenkende Therapie ¹³	77,27 € – 2 983,18 €
b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	
Lipidsenkende Therapie ¹³	77,27 € – 2 983,18 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 27. November 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 27. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹³ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen:
von: 40 mg Simvastatin bis: 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Juni 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Lomitapid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stimmungsverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Suchen
Kontakt
FAQ
English
Startseite

Institution
Informationsarchiv

Beratungsthemen
Beschlüsse
Richtlinien
Abschlussberichte
(Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

➤ Nutzenbewertung [zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lomitapid (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- Wirkstoff: Lomitapid
- Handelsname: Loxjasta®
- Therapeutisches Gebiet: Hypercholesterinämie (Stoffwechsellkrankheiten)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Angerion Pharmaceuticals GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 15.08.2015
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stimmungsverfahrens: 15.09.2015
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2015
- Beschlussfassung: Ende November 2015
- Verfahrensstatus: Stimmungsverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier
Zweckmäßige Vergleichstherapie
Nutzenbewertung
Stimmungsverfahren
Beschlüsse
Zugehörige Verfahren

Fristen zum Stimmungsverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2015
- Mündliche Anhörung: 27.10.2015

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzteschaften die besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stimmungsberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.10.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lomitapid - 2015-06-15-D-169* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stimmnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.10.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.10.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#) [Impressum](#) [Glossar](#) [Sitemap](#) [Datenschutz](#)



Gemeinsamer Bundesausschuss

Standort:
Wegeystr. 6
D-10623 Berlin

Telefon, E-Mail:
030 / 27 88 38 - 0
info@g-ba.de

Postanschrift:
Postfach 120606
D-10596 Berlin

Zusammenfassende Dokumentation

35

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.10.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lomitapid**

Stand: 20.10.2015

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aegerion Pharmaceuticals	06.10.2015
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.09.2015 28.09.2015
AMGEN GmbH	29.09.2015
Prof.Dr. Frank Ulrich Beil (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), Prof. Dr. Klaus G. Parhofer (Med. Klinik II-Grosshadern)	04.10.2015
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2015
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	06.10.2015
Dr. med. Anja Vogt (LMU Klinikum der Universität München)	06.10.2015
CholCo e.V.: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen	06.10.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Aegerion Pharmaceuticals	Casse, Fr.
Aegerion Pharmaceuticals	Sumeray, Hr. (MD)
Aegerion Pharmaceuticals	Rüffer, Hr. Dr.
Aegerion Pharmaceuticals	Helk, Fr. Dr.
Aegerion Pharmaceuticals	Bentin, Fr. (Dolmetscherin)
Aegerion Pharmaceuticals	Grauer, Hr. (Dolmetscher)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Art, Fr. Dr.
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dippel, Hr. Dr.
AMGEN GmbH	Fraass, Hr. Dr.
AMGEN GmbH	Michailov, Hr. Dr.
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Beil, Hr. Prof. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rezvani, Hr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Werner, Hr. Dr.
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	März, Hr. Prof. Dr.
LMU Klinikum der Universität München	Vogt, Fr. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aegerion Pharmaceuticals						
Casse, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Sumeray, Hr. (MD)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rüffer, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Helk, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bentin, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grauer, Hr. (Dolmetscher)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Art, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Dippel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
AMGEN GmbH						
Fraass, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Michailov, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf						
Beil, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rezvani, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.						
März, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
LMU Klinikum der Universität München						
Vogt, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Aegerion Pharmaceuticals

Datum	06.10.2015
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta®
Stellungnahme von	<i>Aegerion Pharmaceuticals</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Lomitapid (Lojuxta®) handelt es sich um einen neuen Wirkstoff (Zulassung vom 31.07.2013) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH). Das Anwendungsgebiet lautet:</p> <p><i>Lojuxta® (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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf nach dem 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 der Verfahrensordnung des G-BA.</p> <p>Aegerion Pharmaceuticals (Aegerion) möchte insbesondere zu den folgenden fünf allgemeinen Aspekten Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Besonderheiten der Nutzenbewertung von Lomitapid,2. Berücksichtigung der nicht-interventionellen Registerstudie LOWER3. Anerkennung von LDL-C als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet HoFH,	<p>Die einführenden Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Aufteilung der Patientenpopulation der Studie 005 durch das IQWiG und</p> <p>5. die Anwendung von Lomitapid bei nicht-maximal toleriert behandelten HoFH-Patienten</p>	
<p>1. Besonderheiten der Nutzenbewertung von Lomitapid</p> <p>HoFH ist eine sehr seltene Erkrankung. So hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Lomitapid eine Anzahl von 69 bis 96 diagnostizierten Patienten in Deutschland ermittelt. Dennoch wurde für Lomitapid in der Europäischen Union – im Gegensatz zu anderen Ländern, wie Japan und den USA – kein Orphan Drug Status vergeben, da laut Europäischer Arzneimittelkommission (EMA) mit der allgemeinen Erkrankung Hypercholesterinämie keine seltene Erkrankung vorliege und die homozygote Erkrankungsform nur ein Teilgebiet der Hypercholesterinämie sei. Allerdings wurde Lomitapid aufgrund der Seltenheit der Erkrankung unter „<i>Exceptional Circumstances</i>“, sogenannten außergewöhnlichen Umständen, zugelassen.</p> <p>Diese spezifische Zulassung darf nur dann vergeben werden, wenn es dem Antragsteller nicht möglich ist, ausreichende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für eine Zulassung unter normalen Bedingungen vorzulegen. Hierfür muss mindestens einer von drei spezifischen, objektiven und nachweisbaren Gründen zutreffen [1]. Der Grund für die Zulassung von Lomitapid unter außergewöhnlichen Umständen ist, dass Aegerion der EMA und der Europäischen Kommission objektiv und nachweislich demonstrier-</p>	<p>Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Lomitapid als Wirkstoff des Arzneimittels Lojuxta® wurde erstmals am 15. Dezember 2013 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 5. Juni 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Lomitapid gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15. Juni 2015 befristet.</p> <p>a1) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt.</p> <p>a2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten:</p> <p>Für diese Patientengruppe hat der pharmazeutische Unternehmer keine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren konnte, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung HoFH nicht möglich ist, die umfangreichen Daten vorzulegen, wie sie für eine Zulassung unter normalen Umständen notwendig wären (s. S. 63, CHMP Assessment Report) [2, 3]. Eine solche besondere Zulassung wird vergeben, wenn nicht erwartet wird, dass umfassende Daten zu dem Produkt in der Zukunft vorliegen werden [1]. Dieser Umstand steht im Gegensatz zur bedingten Zulassung („<i>conditional approval</i>“), wo die benötigte Evidenz zwar noch nicht vorliegt, aber in der Zukunft nach Zulassungserteilung generiert werden kann [4]. Sobald die benötigte Evidenz vorliegt, soll die bedingte Zulassung durch eine normale Zulassung abgelöst werden. Dies tritt bei der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen im Normalfall nicht ein.</p> <p>Das deutsche Gesetz besagt für die frühe Nutzenbewertung, dass für den Fall, dass es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, Nachweise der <i>bestverfügbaren</i> Evidenzstufe für die Nutzenbewertung verwendet werden sollen (§ 5 Abs. 3 AM-Nutzen V). Aegerion hat mit den Zulassungsstudien diese bestverfügbare Evidenz für Lomitapid im Nutzendossier dargelegt. Wäre dies nicht der Fall, hätte die Europäische Kommission keine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erteilen können.</p> <p>Aegerion ist der Ansicht, dass diese Besonderheiten der Zulassung auch bei der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind, da mit der vorliegenden Baseline-kontrollierten Studie AEGR-733-005/UP1002 (005) und deren Extension AEGR-733-012 (012) zum Nachweis der Langzeit-Wirksamkeit und Sicher-</p>	<p>direkt vergleichende Studie von Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien wurden im Dossier nicht vorgelegt. Im Dossier wurden 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-C dargestellt. Dazu wurden auch historische LDL-C-Referenzwerte aus Studien zur LDL-Apherese herangezogen.</p> <p>Die Auswertungen zur Nutzenbewertung im Dossier auf Basis dieser genannten Studien weisen allerdings so weitgehende methodische Mängel, dass die Ergebnisse zur Bestimmung eines möglichen Zusatznutzens nicht geeignet sind. Für die Begründung wird auf die Tragenden Gründe zum Beschluss vom 27. November 2015 verwiesen; einzelne Aspekte werden nachfolgend kommentiert.</p> <p>b) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, wurden keine Daten vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heit von Lomitapid die gesamte zulassungsrelevante und somit bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet HoFH vorliegt. Mittels des Baseline-kontrollierten Studiendesigns konnte ein maximaler Erkenntnisgewinn über die unerwünschten Ereignisse gewonnen werden und gleichzeitig wurde gewährleistet, dass alle dieser schwerkranken Patienten von der hohen Wirksamkeit des Arzneimittels profitierten. Dieses Studiendesign wurde in Absprache mit der FDA gewählt und steht im Einklang mit der EU-Guideline E10 zu den Anforderungen an die Verwendung eines Baseline-kontrollierten Studiendesigns [5, 6].</p> <p>Im Nutzendossier wurden verschiedene Vorher-Nachher-Vergleiche (Option A-C) angestellt, um die vorliegende Evidenz auf die Fragestellung „Welchen Zusatznutzen hat Lomitapid begleitend zu diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie sowie ggf. LDL-Apherese bei der Behandlung von erwachsenen HoFH-Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese (ggf. mit begleitender lipidsenkender Medikation)?“ bestmöglich anzuwenden. Diese Vergleiche wurden vom IQWiG allerdings nicht anerkannt. Außerdem berücksichtigt das IQWiG die Ergebnisse der Extensionsstudie 012 nicht. Die Rationale für dieses Vorgehen ist unklar.</p> <p>Aegerion bittet um Berücksichtigung der durchgeführten Vorher-Nachher-Vergleiche unter Beachtung der beschriebenen besonderen Ausgangssituation der Nutzenbewertung von Lomitapid, das unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurde, aber trotz der Seltenheit der zu behandelnden Erkrankung aus formalen Gründen keinen Orphan Drug-Status erhalten hat.</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auf die Details der Nutzenbewertung bezüglich dieser Themen wird im spezifischen Teil dieser Stellungnahme näher eingegangen.	
<p>2. Berücksichtigung der nicht-interventionellen Registerstudie LOWER</p> <p>Als Auflage der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen von Lomitapid wurde das nicht-interventionelle Register LOWER initiiert, um weitere Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Lomitapid zu erhalten und die Wirksamkeit und Anwendung im klinischen Alltag zu beobachten.</p> <p>Im Rahmen der Befristung des Beschlusses zur ersten Nutzenbewertung von Lomitapid im Juni 2014 hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen die Darstellung der ersten Ergebnisse von LOWER in dem neuen Nutzendossier gefordert [7]. Dieser Forderung wurde nachgekommen.</p> <p>Das IQWiG verlangt in seiner Nutzenbewertung die gemeinsame Auswertung von geeigneten Patienten aus der nicht-interventionellen Studie LOWER zusammen mit Patienten aus der Phase 3-Studie 005. Diese Forderung ist nicht nachvollziehbar, da nachweislich keine ausreichende Vergleichbarkeit der Studien vorliegt. So stellt LOWER im Gegensatz zur Studie 005 keine prospektive Interventionsstudie sondern ein nicht-interventionelles Register dar [8, 9].</p> <p>Wie auch im Dossier beschrieben wurde, sind die charakteristischen Merkmale der Registerstudie LOWER die folgenden:</p>	<p>Die Ergebnisse der 6 Patienten mit LDL-Apherese aus der Registerstudie LOWER wurden im Dossier nicht eingeschlossen, womit die Auswertung inhaltlich unvollständig war.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- mögliche Dosisanpassungen der lipidsenkenden Therapie (Begleitmedikation, Frequenz der LDL-Apherese und Lomitapid) nach Ermessen des behandelnden Arztes sowie- die unregelmäßige Erhebung des LDL-C-Wertes im Rahmen der normalen ärztlichen Versorgung des Patienten und- unterschiedliche Erhebungsverfahren und -qualitäten aufgrund verschiedener Ärzte und Labore im Rahmen der normalen ärztlichen Versorgung des Patienten. <p>Demgegenüber steht mit der Studie 005 eine 26-wöchige Interventionsstudie mit stabiler Begleitmedikation und LDL-Apherese-Frequenz sowie einer streng definierten Dosis-Eskalation bis auf eine maximal verträgliche Dosis von Lomitapid entsprechend der Fachinformation. Die LDL-C-Werte wurden in regelmäßigen Abständen entsprechend des Studienprotokolls erhoben und von zwei zentralen Laboren (eines in den USA und eines in Europa) analysiert und ausgewertet.</p> <p>Somit sind die Studien LOWER und 005 bezüglich Intervention, Endpunkterhebung und Beobachtungsdauer nicht vergleichbar.</p> <p>Weshalb LOWER dennoch laut IQWiG zusammen mit der Studie 005 hätte ausgewertet werden müssen, aber gleichzeitig die prospektiv geplante Extensionsstudie 012 nicht berücksichtigt wurde (s. 1. Anmerkung dieser Stellungnahme), bleibt unklar. Aegerion ist deshalb der Ansicht, dass die Ergebnisse aus dem Register LOWER nicht gemeinsam mit den Daten der Phase 3-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie 005 ausgewertet werden können und müssen.	
<p>3. Anerkennung von LDL-C als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet HoFH</p> <p>Bei HoFH handelt es sich um eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, ausgelöst durch einen Gendefekt, bei dem der LDL-C-Rezeptor entweder seine komplette Funktion verliert oder einen signifikanten Funktionsverlust vorweist. Hieraus resultiert das schwerwiegende Symptom der Erkrankung HoFH: extrem erhöhte LDL-C-Werte in der Blutbahn, die schon bei Geburt vorliegen und entsprechend ohne Behandlung während des Lebens weiter akkumulieren. Die Folge bei unzureichender Behandlung ist ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Gefäßerkrankungen schon im Kindes- und Jugendalter [10, 11].</p> <p>Das primäre Behandlungsziel der Hypercholesterinämie und insbesondere der schwer betroffenen HoFH-Patienten ist die Senkung der erhöhten LDL-C-Spiegel [11-15]. So stellt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Leitlinie zu Fettstoffwechselstörungen fest, dass das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie mit dem höchsten Atherosklerose-Risiko verbunden ist, was für Patienten mit homozygoter Merkmalsform aufgrund der sehr stark erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen koronare Morbidität und Mortalität bereits in der Kindheit bedeutet [16].</p> <p>Abschließend handelt es sich also bei dem Endpunkt LDL-C –</p>	<p>Die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, ist verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt einer weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zur Studie 005 vorgelegt, welche das IQWiG bewertet hat (Addendum zum Auftrag A15-23). Diese lassen vermuten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, das LDL-C kurzfristig relativ zum Ausgangswert senkt. Diese Senkung des LDL-C konnte nur für Woche 26 der Studie 005 gezeigt werden; eine anhaltende längerfristige Senkung des LDL-C, die vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung bedeutsam ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.</p> <p>Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung HoFH – um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Patientenrelevanz von LDL-C, insbesondere in der Indikation HoFH, wurde bereits umfassend in Modul 4 erläutert und ist für die Nutzenbewertung von Lomitapid zu berücksichtigen.</p> <p>Näheres dazu findet sich auch in den spezifischen Anmerkungen dieser Stellungnahme.</p>	<p>nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.</p>
<p>4. Aufteilung der Patientenpopulation der Studie 005 durch das IQWiG</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Lomitapid lautet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 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. (Population 1)2. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung. (Population 2) <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung drei Populationen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und	<p>Gemäß Zulassung ist der Einsatz von Lomitapid sowohl in Kombination mit LDL-Apherese als auch ohne LDL-Apherese möglich. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die <u>nicht mit LDL-Apherese</u> behandelt werden: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. (Population 1A)</p> <p>2. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die <u>mit LDL-Apherese</u> behandelt werden: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie. (Teilpopulation 1B)</p> <p>3. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung. (Population 2)</p> <p>Die zusätzliche Aufteilung der Patientenpopulation 1 in 1A und 1B weicht von der Festlegung des G-BA ab.</p> <p>Diese weitere Unterscheidung der ohnehin sehr kleinen Patientenpopulation ist medizinisch nicht sinnvoll und wurde vom G-BA nicht vorgenommen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten der Phase 3-Studie von Lomitapid (005) hat gezeigt, dass hinsichtlich der Behandlung mit LDL-Apherese bei der Wirksamkeit von Lomitapid kein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt. Diese Analyse liegt auch im Dossier in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3 vor.</p> <p>Es liegt also keine Notwendigkeit für die Unterscheidung dieser</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppen vor und daher geht Aegerion davon aus, dass der G-BA bei seiner Bewertung von dieser Aufteilung absieht.</p> <p>Nähere Ausführungen hierzu finden sich auch in den spezifischen Aspekten dieser Stellungnahme.</p>	
<p>5. Die Anwendung von Lomitapid bei nicht maximal toleriert lipidsenkend behandelten HoFH-Patienten</p> <p>Die oben beschriebene Aufteilung des Anwendungsgebiets von Lomitapid in zwei Populationen wurde vom G-BA nach streng formalen Kriterien anhand der zugelassenen Indikation vorgenommen. Diese umschließt – formal betrachtet – auch Patienten ohne ausgeschöpfte Begleittherapie. Die klinische Relevanz dieser Aufteilung wurde vom G-BA ausdrücklich nicht berücksichtigt; wie im Beratungsgespräch erläutert, könne diese aber im Dossier adressiert werden [17].</p> <p>Im Nutzendossier zu Lomitapid werden nur Ergebnisse zu maximal toleriert therapierten Patienten dargestellt. Begründet wird dieses Vorgehen damit, dass Patientenpopulation 2 in Deutschland klinisch nicht relevant ist und daher auch kein Zusatznutzen für diese Patienten gefordert wird. Dies wird im Dossier ausführlich dargelegt und wird daher an dieser Stelle nicht wiederholt (s. Dossier, Modul 3, Abschnitt 3.1.2).</p> <p>Das IQWiG zweifelt den Umstand dennoch an, dass HoFH-Patienten generell in Deutschland maximal toleriert lipidsenkend behandelt werden und dass dies auch auf die Patienten der Studie 005 zutrifft. Hierzu möchte Aegerion Stellung nehmen.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>[Anmerkung GS: Die Aufteilung der Patientengruppen wird in den TG nicht diskutiert.]</i></p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So liegen seit den 90er Jahren Statine als Mittel der Wahl zur Lipidsenkung vor. Allerdings beruht die Wirkweise von Statinen auf der Hochregulation des LDL-C-Rezeptors – der bei HoFH-Patienten je nach Mutation in seiner Funktion stark eingeschränkt oder gar nicht funktionell ist. Daher sind Statine in ihrer lipidsenkenden Wirkungen bei HoFH-Patienten weniger effektiv als bei anderen Hypercholesterinämie-Patienten. Ähnliches gilt für Ezetimib und Gallensäurebinder. Dementsprechend werden HoFH-Patienten möglichst mit Kombinationen der verfügbaren Medikamente und – sofern toleriert und verfügbar – LDL-Apherese behandelt [18]. Denn von internationalen Leitlinien werden Werte von möglichst unter 100 mg/ml schon für Nicht-Hochrisiko-Patienten empfohlen; diese Werte werden, trotz Behandlung, von HoFH-Patienten regelhaft nicht erreicht [10, 12, 13, 19].</p> <p>Eine maximale lipidsenkende Behandlung je nach Toleranz muss somit für jeden HoFH-Patienten angestrebt werden – jegliche Abweichung von diesem Prinzip müsste als Behandlungsfehler gewertet werden. Dementsprechend waren auch die mit LDL-Apherese-behandelten Patienten der Studie 005 maximal toleriert behandelt. Die weiterhin sehr hohen LDL-C-Werte der Patienten zeigen dabei den refraktären Charakter der Erkrankung, trotz einer maximal ausgeschöpften lipidsenkenden Therapie, eindrucksvoll auf.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übersicht</p> <p>Das IQWiG akzeptiert die im Dossier dargestellt Analysen der Phase 3-Studie 005 aus verschiedenen Gründen nicht. Diesem Vorgehen folgt Aegerion nicht und möchte daher zu spezifischen Abschnitten in der Nutzenbewertung Stellung nehmen, die nach folgenden Themenbereichen sortiert wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufteilung der Patientenpopulation der Studie 005 in 1A und 1B 2. Nichtberücksichtigung der Auswertungsoption A <ol style="list-style-type: none"> a. Gemeinsame Auswertung von LOWER und 005 b. Berücksichtigung der Studie 012 c. Validität des Endpunkts LDL-C d. Adäquate Erhebung des Endpunkts LDL-C e. Eignung der Patientenpopulation der Studie 005 f. Auswertung der unerwünschten Ereignisse 3. Nichtberücksichtigung der Auswertungsoption B 	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Aufteilung der Patientenpopulation der Studie 005 in 1A und 1B	
S. 4/ S. 9	<p>Zitat des IQWiG: <i>„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).</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung: Wie im Bericht des IQWiG korrekt benannt wurde, hat der G-BA zwei Patientenpopulationen definiert. Eine weitere Unterteilung der Patientenpopulation 1 hat der G-BA nicht vorgenommen. Das IQWiG unterscheidet jedoch Population 1 in maximal toleriert lipid-senkend behandelte Patienten mit LDL-Apherese und ohne LDL-Apherese. Die Sinnhaftigkeit dieser weiteren Unterteilung wurde vom IQWiG nicht weiter begründet. Ein angebliches Fehlen dieser Unterteilung wurde im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers auch nicht angemerkt. Aegerion ist der Ansicht, dass diese weitere Aufteilung der Popula-</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>[Anmerkung GS: Die Aufteilung der Patientengruppen wird in den TG nicht diskutiert.]</i></p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tion nicht vom G-BA vorgesehen war und medizinisch auch nicht sinnvoll ist: HoFH-Patienten weisen trotz maximaler lipidsenkender Therapie stark überhöhte LDL-C-Werte auf, unabhängig davon ob sie Apherese erhalten oder nicht (s. allgemeine Aspekte) [11, 18, 20]. Daher geht Aegerion davon aus, dass diese Aufteilung in der weiteren Bewertung nicht vorgenommen wird.	
	2. Nichtberücksichtigung der Auswertungsoption A	
S. 6/ S. 12	<p>a. Gemeinsame Auswertung von LOWER und 005</p> <p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Die Ergebnisse des 2014 initiierten, nicht-interventionellen Registers LOWER wurden im Dossier in einem separaten Unterpunkt zu</p>	Die Ergebnisse der 6 Patienten mit LDL-Apherese aus der Registerstudie LOWER wurden im Dossier nicht eingeschlossen, womit die Auswertung inhaltlich unvollständig war.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedem betroffenen Endpunkt dargestellt. Eine explizite Begründung für die getrennte Darstellung wurde nicht aufgeführt, da diese aus Sicht von Aegerion nicht notwendig war, weil die Gründe hierfür medizinisch evident sind.</p> <p>Das IQWiG fordert nun die Begründung für das Fehlen einer gemeinsamen Auswertung der Ergebnisse der nicht-interventionellen Registerstudie mit denen der klinischen Phase 3-Studie 005. Dem wird hiermit nachgekommen.</p> <p>So stellt LOWER im Gegensatz zur Studie 005 keine Interventionsstudie dar [8, 9]. Die Patienten, derzeit vorwiegend US-Amerikaner, werden im Rahmen des Registers entsprechend des klinischen Versorgungsalltags behandelt und können sich daher erheblich von den Patienten in der Studie 005 unterscheiden, da jedwede Therapieentscheidung während LOWER dem behandelnden Arzt obliegt [21]. Dementsprechend dürfen diese Patienten zu jedem Zeitpunkt sowohl ihre lipidsenkende Begleitmedikation und ggf. ihre Apherese-Frequenz als auch die Lomitapid-Dosis je nach Einschätzung des behandelnden Arztes anpassen. Die durchgeführten LDL-C-Messungen fanden außerdem für die einzelnen Patienten in LOWER weniger regelmäßig statt als für die Patienten der Studie 005, da es keine im LOWER-Protokoll vorgegebenen diagnostischen Tests oder andere Prozeduren gab, sondern die Patienten im Rahmen ihrer normalen ärztlichen Versorgung beobachtet wurden.</p> <p>Dennoch wird in der Nutzenbewertung des IQWiGs postuliert, dass</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die LDL-Apherese-Patienten des Registers gemeinsam mit den LDL-Apherese-Patienten der Studie 005 hätten ausgewertet werden müssen. Diese Ansicht teilt Aegerion aus den oben genannten Gründen nicht. Es liegt keinerlei Vergleichbarkeit der Intervention zwischen LOWER und der Studie 005 vor, da letztere eine 26-wöchige stabile Begleitmedikation verlangte und eine streng definierte Dosis-Eskalation bis auf eine maximal verträgliche Dosis vorsah. Dies wird, wie oben bereits erläutert, im klinischen Alltag weniger streng durchgeführt. So kann die Begleitmedikation variieren und die mittlere Lomitapid-Dosis lag in 005 beispielsweise bei 40 mg, wohingegen die mittlere Dosis bei LOWER nur 10 mg betrug.</p> <p>Daher wurden die Ergebnisse, wie vom G-BA im Beschluss zur ersten Bewertung von Lomitapid gefordert, im Nutzendossier zwar dargestellt, allerdings aus oben genannten medizinischen Gründen nicht gemeinsam mit denen der Studie 005 ausgewertet. Eine gemeinsame Auswertung zusammen mit der Phase 3-Studie hätte zu einer hoch verzerrten Patientenpopulation geführt und wäre methodisch fehlerhaft.</p> <p>Deshalb geht Aegerion davon aus, dass die Auswertung der Ergebnisse des Registers LOWER nicht zusammen mit denen der Phase 3-Studie 005 erfolgen muss.</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6/ S. 12	<p>b. Berücksichtigung der Studie 012</p> <p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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.“ (S. 6)</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Die Darstellung der Extensionsstudie 012 wurde, ebenso wie die der Medikamenteninteraktionsstudien und LOWER, im Rahmen des Beschlusses zur ersten frühen Nutzenbewertung von Lomitapid vom Juni 2014 vom G-BA explizit für die erneute Nutzenbewertung gefordert [7]. Dem wurde nachgekommen und die Ergebnisse sind in Modul 4 unter weitere Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargelegt.</p> <p>Die Zulassungsstudie 005 beruht auf Daten von 29 Patienten. 23 dieser Patienten haben die Studie planmäßig nach Woche 78 beendet. An der Extensionsstudie 012 nahmen 19 Patienten teil. Somit ist es korrekt, dass ein Selektionsbias hinsichtlich der Studie 012 vorliegen könnte. Dennoch ist dies kein Grund für den kompletten Ausschluss dieser Studie von der Nutzenbewertung, sondern es liegt lediglich eine möglicherweise geringere Ergebnissicherheit vor. Die Baseline-Charakteristika der 10 Patienten, die in der Studie 005 behandelt wurden, aber nicht an der Studie 012 teilnahmen, waren</p>	<p>Die Auswertungen zur Nutzenbewertung im Dossier auf Basis dieser genannten Studien weisen weitgehende methodische Mängel, dass die Ergebnisse zur Bestimmung eines möglichen Zusatznutzens nicht geeignet sind.</p> <p>Die Studie 005 konnte aus nachstehenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Extensionsstudie 012 wurde im Folgeschluss ebenso nicht berücksichtigt.</p> <p>Es ist zweifelhaft, ob die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ wurde. 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 den weiteren Informationen der Studie geht nicht 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. Es findet sich im Dossier allerdings, ohne Dokumentation von Gründen, die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>denen der verbliebenen 19 Patienten ähnlich (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der 19 Patienten der Studie 012 im Vergleich zu den 10 Patienten, die an Studie 005, aber nicht an 012 teilgenommen haben.</p> <table border="1" data-bbox="277 667 1155 1040"> <thead> <tr> <th>Baseline-Charakteristika</th> <th>Patienten der Studie 012 (n=19)</th> <th>Patienten der Studie 005, die nicht an 012 teilnahmen (n=10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre), MW (SD)</td> <td>30,4 (11,74)</td> <td>31,4 (8,71)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht, w/m (%)</td> <td>9/10 (47,4/52,6)</td> <td>4/6 (40/60)</td> </tr> <tr> <td>Kaukasier, n (%)</td> <td>17 (89,5)</td> <td>8 (80)</td> </tr> <tr> <td>Gewicht (kg), MW (SD)</td> <td>69,5 (13,58)</td> <td>81,3 (23,43)</td> </tr> <tr> <td>LDL-Apherese, n (%)</td> <td>6 (31,6)</td> <td>4 (40)</td> </tr> <tr> <td>LDL-C (mg/dL), MW</td> <td>343</td> <td>325</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Studienbericht der Studie 012 (S. 57 und Appendix 1624 (Post-text Listing 16.2.4.1)), Patient narratives des Studienberichts der Studie 005 (Appendix pt-nar)</p> <p>Von den 10 Patienten, die nicht an 012 teilnahmen, haben sechs Patienten schon die Wirksamkeitsphase der Studie 005 nicht plan-</p>	Baseline-Charakteristika	Patienten der Studie 012 (n=19)	Patienten der Studie 005, die nicht an 012 teilnahmen (n=10)	Alter (Jahre), MW (SD)	30,4 (11,74)	31,4 (8,71)	Geschlecht, w/m (%)	9/10 (47,4/52,6)	4/6 (40/60)	Kaukasier, n (%)	17 (89,5)	8 (80)	Gewicht (kg), MW (SD)	69,5 (13,58)	81,3 (23,43)	LDL-Apherese, n (%)	6 (31,6)	4 (40)	LDL-C (mg/dL), MW	343	325	<p>Darüber hinaus scheint die LDL-Apherese-Frequenz der Patienten der Studie suboptimal. Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH²¹ stellt 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 pharmazeutische Unternehmer 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.</p> <p>Schließlich war die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) nicht adäquat. Im Dossier wurden lediglich UE-Auswertungen für die Gesamtpopulation dargestellt, eine Auswertung von UE für die potenziell relevante Teilpopulation der Studie 005 und der Studie LOWER für die Patientengruppe 1b) war nicht verfügbar. In der Studie 005 traten in der Gesamtpopulation 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und 4 Abbrüche wegen UE auf. Soll-</p>
Baseline-Charakteristika	Patienten der Studie 012 (n=19)	Patienten der Studie 005, die nicht an 012 teilnahmen (n=10)																					
Alter (Jahre), MW (SD)	30,4 (11,74)	31,4 (8,71)																					
Geschlecht, w/m (%)	9/10 (47,4/52,6)	4/6 (40/60)																					
Kaukasier, n (%)	17 (89,5)	8 (80)																					
Gewicht (kg), MW (SD)	69,5 (13,58)	81,3 (23,43)																					
LDL-Apherese, n (%)	6 (31,6)	4 (40)																					
LDL-C (mg/dL), MW	343	325																					

²¹ Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mäßig beendet, dies ist im Dossier dargelegt. Von den verbliebenen vier Patienten, die 005 planmäßig beendet haben, hat ein Patient aufgrund von mangelnder Therapieadhärenz und unerwünschter Ereignisse nicht an der Studie 012 teilgenommen; ein zweiter Patient hat keinen näheren Grund angegeben (Entscheidung des Patienten). Ein weiterer Patient gab die Studienprozeduren als Grund an und erhält Lomitapid seitdem via <i>Compassionate Use</i>-Programm. Der vierte Patient entschied sich aufgrund der Diät und der Leberuntersuchungen gegen die Teilnahme an Studie 012; sowohl der Patient als auch der Prüfarzt haben eine Teilnahme am <i>Compassionate Use</i>-Programm beantragt.</p> <p>Im Nutzendossier wurde die Studie 012 als Verlängerung von 005 dargestellt, um Daten für die Wirksamkeit und insbesondere Langzeitsicherheit für die Anwendung von Lomitapid bei HoFH-Patienten vorzulegen – wie es vom G-BA im Rahmen der Befristung gefordert wurde. Wie in Modul 4.3.2 detailliert dargelegt ist, bestätigte sich die hohe Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-C-Reduktion in der Extensionsstudie und somit über einen Zeitraum von 126 Wochen (detaillierte Darstellung in Modul 4.3.2.3.1). Auch das Langzeitsicherheitsprofil war dem der pivotalen Studie 005 sehr ähnlich, wie in Modul 4.3.2.3.3 ausführlich dargestellt ist.</p> <p>In Anbetracht der eingeschränkten Datenlage zu Lomitapid, das unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurde, sollten diese Langzeitdaten für die Nutzenbewertung nicht unberücksichtigt</p>	<p>ten 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.</p> <p>Darüber hinaus ist die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt einer weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zur Studie 005 vorgelegt, welche das IQWiG bewertet hat (Addendum zum Auftrag A15-23). Diese lassen vermuten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, das LDL-C kurzfristig relativ zum Ausgangswert senkt. Diese Senkung des LDL-C konnte nur für Woche 26 der Studie 005 gezeigt werden; eine anhaltende länger-</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gelassen und stattdessen zur Nutzenbewertung herangezogen werden.	<p>fristige Senkung des LDL-C, die vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung bedeutsam ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.</p> <p>Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.</p> <p>Weiterhin ist auch nicht auszuschließen, dass die in der Studie 005 vorgegebene Titration der Lomitapiddosis zu einer deutlich höheren Dosierung geführt hat, als dies in der Langzeittherapie üblich ist.</p> <p>Insgesamt können die Informationen der Stellungnahme die schon geschilderten Mängel der Daten zur Nutzenbewertung nicht ausräumen.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Befristung bis zum 15. Juni 2015 damit begründet, dass neue Daten, insbesondere aus der LOWER-Studie, erwartet werden. Nach wie vor sind die Daten der mit LDL-Apherese behandelten Patienten aus der Studie LOWER nicht vergleichend dargestellt worden.</p>
S. 6	<p>c. Validität des Endpunkts LDL-C</p> <p>Zitat des IQWiG: <i>„Der pU hat außerdem für den in seiner Argumentation wichtigsten</i></p>	<p>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,</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Endpunkt, den LDL-C-Wert, nicht nachgewiesen, dass eine Senkung in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt.“</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Das primäre Behandlungsziel der Hypercholesterinämie und insbesondere der schwer betroffenen HoFH-Patienten ist die Senkung der erhöhten LDL-C-Spiegel [12-16]. So ist LDL-C, wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers zu Lomitapid detailliert dargestellt wurde, maßgeblich an der Entstehung von Atherosklerose und somit der schrittweisen Gefäßverengung bis zum vollständigen Verschluss der betroffenen Gefäße beteiligt. Die Folgen hiervon können je nach betroffenem Gefäß beispielsweise kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall oder Herzinfarkt sein. Diese Darstellung wurde vom IQWiG nicht kritisiert.</p> <p>Die Korrelation von erhöhten LDL-C-Werten in der Zirkulation und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde bereits überzeugend durch Studien zur Pathophysiologie [22], epidemiologische Studien [19, 23], genetische Analysen [24, 25] und Meta-Analysen klinischer, randomisierter, kontrollierter Studien belegt [14, 26-33]. Diese Studien zeigen den Zusammenhang von der LDL-C-Reduktion mit der Senkung des kardiovaskulären Risikos anhand verschiedener Mechanismen der LDL-C-Senkung auf.</p> <p>So basiert ein Teil dieser Studien auf der Analyse von Personen mit</p>	<p>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.</p> <p><i>[Zitat aus IQWiG-NB, S. 16 f]</i></p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genetischen Defekten, die zu von Geburt an sehr geringen LDL-C-Werten in der Blutbahn führen [24]. Lebenslang niedrige LDL-C-Werte führen natürlich zu einem größeren Effekt hinsichtlich der Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (-54,5 % pro mmol/L (38,7 mg/dL) LDL-C) als bei einer medikamentösen Lipidsenkung, die erst später im Leben begonnen wird.</p> <p>Dennoch bilden insbesondere die Meta-Analysen der Studien mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) eine breite gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen der LDL-C-Senkung und dem kardiovaskulären Risiko. Hierbei wurde unter anderem nachgewiesen, dass eine LDL-C-Reduktion um 1 mmol/L (38,7 mg/dL) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt [26, 27]. Diese Reduktion ist vom Alter und Geschlecht sowie von Komorbiditäten, wie Diabetes, unabhängig [14, 33]. Der Zusammenhang zwischen LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen besteht außerdem sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Ausgangswerten und das kardiovaskuläre Risiko sinkt umso stärker, desto größer die LDL-C-Reduktion ist [28, 30, 32]. Der Einsatz von Statinen zur primären Prävention bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird zwar teilweise kontrovers diskutiert, doch dies ist für die hier vorliegende Fragestellung unbedeutend, da HoFH-Patienten nachweislich ein stark erhöhtes Risiko tragen und die Patientenrelevanz von LDL-C insbesondere für HoFH-Patienten betrachtet wird [14, 20, 33].</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Wirksamkeit eines weiteren LDL-C-senkenden Arzneimittels, Ezetimib, wurden kürzlich die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie veröffentlicht [34]. Hier bei führte die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib im Vergleich zu Simvastatin allein zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion um 15,8 mg/dL (24 %). Das kardiovaskuläre Risiko wurde gleichzeitig um 6,4 % im Verlauf von sieben Jahren gesenkt.</p> <p>Außerdem stehen mittlerweile Studien der neuen lipidsenkenden Medikamente, die das Protein Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) inhibieren, wie Alirocumab und Evolocumab, zur Verfügung. Eine aktuelle Meta-Analyse von Navarese et al. von 2015 hat eine LDL-C-Reduktion um 47,5 % und ein Odds Ratio für kardiovaskuläre Mortalität von 0,50 sowie für Myokardinfarkt von 0,49 ergeben [35]. Zur Langzeitstudie von Alirocumab wurde außerdem post hoc eine Analyse zum kardiovaskulären Risiko durchgeführt. Bei einer LDL-C-Reduktion um 62 % wurde eine um 48 % geringere Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo erreicht [36].</p> <p>Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, dass LDL-C ein patientenrelevanter Endpunkt darstellt. Eine Senkung des LDL-C-Wertes bei Hypercholesterinämie-Patienten führt nachweislich zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos – und zwar unabhängig davon, über welchen Mechanismus die LDL-C-Werte gesenkt wurden. Sowohl genetisch bedingte geringe LDL-C-Werte, als auch LDL-C-</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktionen mittels diverser Arzneimittel (verschiedene Statine, Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren) resultieren in einem verringerten kardiovaskulären Risiko.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung HoFH liegen speziell für diese Patientenpopulation nur wenige Studien vor. Eine retrospektive Kohortenstudie hat gezeigt, dass eine mittlere LDL-C-Reduktion um nur 26 % mittels Statintherapie zur Verzögerung des Eintretens von kardiovaskulären Ereignissen und einem verlängerten Überleben führt [20]. Demnach ist eine frühzeitige Reduktion der LDL-C-Werte äußerst relevant für HoFH-Patienten um kardiovaskuläre Ereignisse noch vor Erreichen des Erwachsenenalters zu verhindern [37].</p> <p>Statine und PCSK9-Inhibitoren haben nur eine begrenzte Effizienz bei HoFH-Patienten, da deren Wirksamkeit von einer Restfunktion des LDL-Rezeptors abhängig ist. HoFH-Patienten benötigen daher dringend neue LDL-Rezeptor-unabhängige Therapieoptionen, wie sie Lomitapid darstellt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung könnte der Einfluss von Lomitapid auf kardiovaskuläre Ereignisse allerdings nur über sehr lange Zeiträume aufgezeigt werden und es ist daher unabdinglich für HoFH-Patienten auf LDL-C als patientenrelevanten Endpunkt zurückzugreifen.</p> <p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird außerdem durch die das HTA zu Hämapheresen bestätigt. So wurde eine aufsteigende Hierarchie der Outcome-Parameter festgelegt, wobei klinische</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte und morphologische und funktionelle Surrogat-Parameter dem Endpunkt LDL-C-Senkung für LDL-Apherese-Studien vorzuziehen sind, aber dennoch werden letztere mit bei den möglichen Parametern aufgeführt [38].</p> <p>Im Falle der Zulassung von Lomitapid unter außergewöhnlichen Umständen hat die Zulassungsbehörde bereits bescheinigt, dass derzeit keine bessere verfügbare Evidenz vorliegen kann – dies gilt sowohl für den Evidenzgrad der Studie als auch für die erhobenen Endpunkte, wie ausführlich in Modul 4 des Nutzendossiers dargelegt wurde. Die bestverfügbare Evidenz für die Wirksamkeit von Lomitapid ist bei der Zulassungsstudie 005 der primäre Endpunkt „LDL-C-Reduktion“.</p> <p>Abschließend handelt es sich also bei dem Endpunkt LDL-C – insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung HoFH – um einen patientenrelevanten Endpunkt in der HoFH.</p>	
S. 6/7 bzw. S. 17 und 18	<p>d. Adäquate Erhebung des Endpunkts LDL-C</p> <p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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 A-</i></p>	<p>Darüber hinaus ist die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>pherese 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.“ (S. 6/7)</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Das Studienprotokoll der Studie 005 (und entsprechend auch für 012) sah eine Erhebung der LDL-C-Werte immer zum gleichen Zeitpunkt vor der LDL-Apherese vor, um den individuellen Rebound-Effekt zu berücksichtigen. Das IQWiG kritisiert in oben stehendem Zitat fälschlicherweise eine <i>Analyse</i>, meint aber höchstwahrscheinlich den Zeitpunkt der <i>Erhebung</i>.</p> <p>Es ist richtig, dass zusätzliche Informationen mittels mehrmaliger LDL-C-Erhebung hätten gewonnen werden können. Allerdings stimmt Aegerion nicht damit überein, dass eine Erhebung kurz vor der nächsten LDL-Apherese keine sinnvolle Aussage über das Maß der LDL-C-Konzentration der Patienten unter Lomitapid-Behandlung aussagt.</p> <p>So wird zum einen der Rebound-Effekt der LDL-Apherese mit gro-</p>	<p>mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt eine weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zur Studie 005 vorgelegt, welche das IQWiG bewertet hat (Addendum zum Auftrag A15-23). Diese lassen vermuten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, das LDL-C kurzfristig relativ zum Ausgangswert senkt. Diese Senkung des LDL-C konnte nur für Woche 26 der Studie 005 gezeigt werden; eine anhaltende längerfristige Senkung des LDL-C, die vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung bedeutsam ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.</p> <p>Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ßer Wahrscheinlichkeit durch den Einsatz von Lomitapid verringert. Außerdem wird mit diesem Erhebungszeitpunkt immer der höchstmögliche LDL-C-Wert des jeweiligen Patienten ermittelt und dieser individuell unterschiedliche Wert wird über die Zeit verfolgt. Damit wird der Effekt von Lomitapid möglicherweise sogar unterschätzt, da immer von dem höchsten LDL-C-Wert ausgegangen wird – im Mittel hatten die Patienten etwas geringere Werte und noch mehr Patienten hätten die Zielwerte erreicht.</p> <p>Ein Beispiel für einen Zeitverlauf mit und ohne Lomitapid von derselben Patientin veranschaulicht die gemessenen Werte während der Studie (s. Abbildung 1) [39]. Es ist eine deutliche Reduktion der LDL-C-Werte mittels Lomitapid-Behandlung im Vergleich zu dem Zeitraum von 51 Tagen vor der Behandlung zu erkennen. Außerdem wird deutlich, dass der Rebound-Effekt mit Lomitapid-Behandlung verringert wird.</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

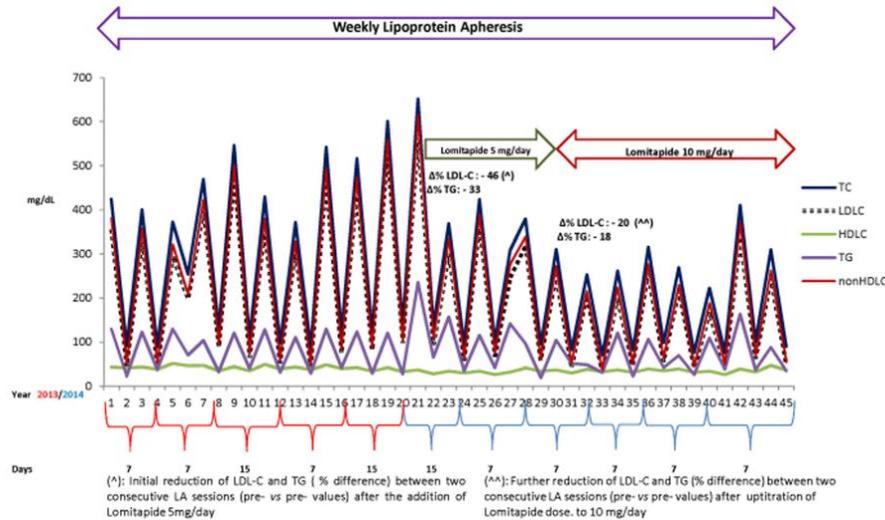


Abbildung 1: Effekt von Lomitapid in Kombination mit Apherese auf die Lipidkonzentrationen einer Patienten in der Studie 005 [39].

Da sich die Fragestellung auf den Zusatznutzen der Lomitapid-Behandlung gegenüber LDL-Apherese bezieht, ist außerdem nicht der Effekt der Apherese-Behandlung über die Zeit relevant sondern der *ergänzende* Effekt durch Lomitapid. Dieser kann auch zum Zeitpunkt der maximalen LDL-C-Konzentration direkt vor der nächsten LDL-Apherese-Behandlung ermittelt werden, solange die LDL-Apherese-Frequenz stabil gehalten wird. Mittels der Bestimmung

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines mittleren LDL-C-Wertes zwischen zwei Behandlungen wäre lediglich die Zusatzinformation gewonnen, welchen Einfluss eine neu begonnene oder veränderte LDL-Apherese-Behandlung auf die LDL-C-Werte hat.</p> <p>Daher ist Aegerion der Ansicht, dass diese Erhebung durchaus geeignet ist, den Einfluss von Lomitapid auf die LDL-C-Konzentrationen der Patienten über den Zeitverlauf zu verfolgen. Auch die Zulassungsbehörde hatte hieran keinen Zweifel, obschon dies ein Aspekt ist, der sich bei der Evaluation der Wirksamkeit von Lomitapid als auch beim patientenrelevanten Zusatznutzen gleichermaßen stellt.</p>	
S. 6/ S. 18	<p>e. Eignung der Patientenpopulation der Studie 005</p> <p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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.“ (S. 18)</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Die individuelle Begleittherapie mit LDL-Apherese der Patienten in der Studie 005 wurde während der Studie so übernommen, wie sie</p>	<p>Es ist zweifelhaft, ob die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ wurde. 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 den weiteren Informationen der Studie geht nicht hervor, dass nur Patienten mit maximaler und optimierter Therapie in die Studie eingeschlossen werden durften. Darüber hinaus fehlte eine differenzierte Darstel-</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorher bereits vorlag. So war es zwar möglich, dass die Frequenz der Behandlung während der Studie konsequenter eingehalten wurde, als es möglicherweise im klinischen Alltag der Fall war (sogenannte „Optimierung“ oder „Stabilisierung“ vor Beginn der Run-in-Phase), doch deshalb wurde vor dem Zeitpunkt Baseline eine Run-in-Phase für sechs Wochen durchgeführt. Während dieses Zeitraumes sowie während der darauf folgenden 26 Wochen der Wirksamkeitsphase durfte die LDL-Apherese-Frequenz nicht verändert werden.</p> <p>Betrachtet man die LDL-C-Reduktion während Run-in-Phase zeigt sich ein Effekt von im Mittel 13 % von Screening bis Baseline. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die stabilere LDL-Apherese-Frequenz und die strengere fettarme Diät seit Beginn der Studie zurückzuführen. Eine weitere klinisch relevante Reduktion der LDL-C-Werte nach Baseline durch LDL-Apherese kann ausgeschlossen werden, da die Patienten bereits über einen längeren Zeitraum mit LDL-Apherese behandelt wurden. Mit Start der Behandlung mit Lomitapid wurde dann eine weitere Reduktion um bis zu 50 % erreicht, diese Effizienz ist mittels bereits seit langem durchgeführter LDL-Apherese nicht mehr möglich [11].</p> <p>Darüber hinaus war eine Optimierung „gemäß der in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten“ nicht notwendig, da die Studie weltweit durchgeführt wurde und die Patienten nach ihrer bereits vor der Studie vorliegenden, individuellen Therapie weiter behandelt wur-</p>	<p>lung der Vorbehandlung für die potenziell relevanten Patienten mit LDL-Apherese. Es findet sich im Dossier allerdings, ohne Dokumentation von Gründen, die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den. Diese Therapie wurde mit Studienbeginn stabil gehalten. Da die Patienten mit sich selbst verglichen wurden, war eine weitere Optimierung nicht notwendig, da die bestmögliche LDL-C-Reduktion mittels stabiler LDL-Apherese-Behandlung bereits zu Studienbeginn und definitiv zu Baseline erreicht worden war.</p> <p>Letztlich betrachtet das IQWiG somit eine Fragestellung, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Lomitapid gar nicht relevant ist. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie“. Es wurde nicht „optimierte LDL-Apherese“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt; diese Fragestellung hat das IQWiG eigenständig neu erarbeitet, was von den Vorgaben des G-BA abweicht.</p> <p>Zitat des IQWiG:</p> <p><i>„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. [...]Darüber hinaus fehlte eine differenzierte Darstellung der Vorbehandlung für die potenziell relevanten Patien-</i></p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><i>ten mit LDL-Apherese.“ (S.19)</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Es ist richtig, dass die Einschlusskriterien der Studie 005 nicht beinhalten, dass die Patienten maximal lipidsenkend therapiert sein mussten. Dies liegt darin begründet, dass HoFH-Patienten generell maximal toleriert lipidsenkend behandelt werden müssen, um kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen (s. auch allgemeine Aspekte dieser Stellungnahme).</p> <p>Um diesen Umstand zu verdeutlichen, wurde dem Hinweis des IQWiG nachgekommen und eine differenzierte Darstellung der Vorbehandlung der Patienten mit LDL-Apherese erstellt (Tabelle 2) – diese Daten lagen im Dossier im Rahmen des Studienberichts bereits in Modul 5 vor.</p> <p>Tabelle 2: Lipidsenkende Therapie (vor Beginn der Studie) und Krankheitsgeschichte bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse (Quelle: Appendix e3-16-2-04 und Post-text Listing 16.2.4.6.2 des Berichts der Studie 005)</p> <table border="1" data-bbox="275 1155 1160 1398"> <thead> <tr> <th>Patient (Alter/ Geschlecht)</th> <th>Art Frequenz</th> <th>Lipidtherapie LDL-C zu Baseline</th> <th>Krankheitsgeschichte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01-002 (22/ f)</td> <td>LDL- Apherese alle 2 Wochen</td> <td>Rosuvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 427,0 mg/dL</td> <td>u.a. systolisches Austreibungsgeräusch (mit 7 Jahren), bilaterale Karotisgeräusche (mit 14 Jahren), Angina pectoris und koronare Arterienerkrankung (mit 19 Jahren) sowie</td> </tr> </tbody> </table>	Patient (Alter/ Geschlecht)	Art Frequenz	Lipidtherapie LDL-C zu Baseline	Krankheitsgeschichte	01-002 (22/ f)	LDL- Apherese alle 2 Wochen	Rosuvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 427,0 mg/dL	u.a. systolisches Austreibungsgeräusch (mit 7 Jahren), bilaterale Karotisgeräusche (mit 14 Jahren), Angina pectoris und koronare Arterienerkrankung (mit 19 Jahren) sowie	
Patient (Alter/ Geschlecht)	Art Frequenz	Lipidtherapie LDL-C zu Baseline	Krankheitsgeschichte							
01-002 (22/ f)	LDL- Apherese alle 2 Wochen	Rosuvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 427,0 mg/dL	u.a. systolisches Austreibungsgeräusch (mit 7 Jahren), bilaterale Karotisgeräusche (mit 14 Jahren), Angina pectoris und koronare Arterienerkrankung (mit 19 Jahren) sowie							

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				verschiedene Angioplastie-Eingriffe (mit 19, 20 und 21 Jahren)	
	01-003 (44/ f)	LDL- Apherese alle 4 Wochen	Rosuvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg Colesevelam LDL-C: 378,5 mg/dL	u.a. Vorhofflimmern (mit 27 Jahren), Angina und koronare Arterienerkrankung sowie Koronararterien-Bypass-Operationen (mit 29 und 30 Jahren), arteriovenöse Fistel (mit 33 Jahren), Aortenklappenersetzung (mit 37 Jahren), transitorische ischämische Attacke (mit 37 Jahren)	
	01-004 (39/ m)	LDL- Apherese alle 2 Wochen	Rosuvastatin 10 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 500,0 mg/dL	u.a. Herzgeräusche und koronare Herzerkrankung (mit 6 Jahren), Einsetzen von Herzkathetern (mit 16 und 23 Jahren), bilaterale Karotisgeräusche (mit 25 Jahren), stiller Myokardinfarkt (mit 26 Jahren), Aortenklappen-Insuffizienz und Ersetzen der Klappe und Koronarstenose und linke Karotis-endarterektomie (mit 27 Jahren) und vieles weiteres	
	01-006 (30/ m)	LDL- Apherese alle 2 Wochen	Simvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 307,0 mg/dL	Studienabbruch nach Tag 199 (Kopfschmerz) nicht-obstruktive koronare Arterienerkrankung (mit 10 Jahren), Angina und Einsetzen eines Herzkatheter (mit 25 Jahren), bilaterale Karotisgeräusche und leichtes systolisches Austreibungsgeräusch (mit 30 Jahren)	
	02-001 (55/ f)	LDL- Apherese alle 2	Atorvastatin 80 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 157,5 mg/dL	Angina, koronare Herzkrankheit und periphere Gefäßerkrankung (mit 38 Jahren), Hypertension (mit 38 Jahren), Herzklappenkrankheit und	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wochen		ventrikuläre Ektopie (mit 51 Jahren)
02-002 (36/ m)	LDL- Apherese alle 2 Wochen		Atorvastatin 80 mg Niacin LDL-C: 408,5 mg/dL	Schwere koronare Arterienerkrankung (3 Gefäße) und perkutane koronare Angioplastie als Folge (mit 32 Jahren), Hypertension (mit 33 Jahren), milde Herzklappenkrankheit und bilaterale Karotisstenose (mit 36 Jahren)
31-001 (19/ f)	LDL- Apherese alle 6 Wochen		Simvastatin 20 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 181,2 mg/dL	Hypertension und Atherosklerose (mit 17 Jahren)
31-002 (23/ m)	LDL- Apherese jede Woche		Simvastatin 40 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 396,2 mg/dL	kardiovaskuläre Herzerkrankung und Atherosklerose (mit 7 Jahren)
32-001 (45/ m)	LDL- Apherese alle 2 Wochen		Rosuvastatin 30 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 357,1 mg/dL	Alkoholmissbrauch, erhöhtes hepatisches Fett Atherosklerose (mit 8 Jahren), transitorische ischämische Attacke (mit 42 Jahren), doppelter koronarer Arterienbypass (mit 43 Jahren)
35-001 (26/ m)	LDL- Apherese jede Woche		Simvastatin 20 mg Ezetimib 10 mg LDL-C: 216,4 mg/dL	-
f: weiblich; m: männlich				
Aus diesen Patientendaten ist deutlich abzulesen, dass die Patienten nicht nur mit LDL-Apherese, sondern gleichzeitig mit hohen				

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosen und Kombinationen an lipidsenkender Standardmedikation behandelt wurden. Patienten werden generell erst mit LDL-Apherese behandelt, wenn alle nicht-invasiven, gängigen Möglichkeiten ausgeschöpft worden sind.</p> <p>Daher ist diese Patientenpopulation aus Sicht von Aegerion für die Nutzenbewertung geeignet. Wie bereits im Dossier dargelegt, liegen hingegen keine Daten für nicht maximal toleriert behandelte Patienten (Population 2) vor, da diese Population insbesondere in Deutschland klinisch nicht relevant ist und in der Studie 005 nicht abgebildet wurde. Für Population 2 wird daher auch kein Zusatznutzen gefordert.</p>	
S. 6/ S. 20	<p>e. Auswertung der unerwünschten Ereignisse</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>„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 rele-</i></p>	<p>Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) war nicht adäquat. Im Dossier wurden lediglich UE-Auswertungen für die Gesamtpopulation dargestellt, eine Auswertung von UE für die potenziell relevante Teilpopulation der Studie 005 und der Studie LOWER für die Patientengruppe 1b) war nicht 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.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vanten Anteil, nämlich 30 % bzw. 40 % der Patienten betroffen.“ (S. 20)</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung:</p> <p>Es ist richtig, dass im Dossier keine separaten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der Patientengruppe mit LDL-Apherese dargestellt wurden.</p> <p>In dem in Modul 5 hinterlegten Studienbericht zu dieser Studie findet sich jedoch Tabelle 30 mit dem Titel „<i>Listings of Patients with Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the Study (Safety Population)</i>“. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass nur die Patienten 11-001, 12-004 und 22-003 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Studie berichteten (s. Tabelle 3). Anhand dieser Patienten-IDs kann in den ebenfalls in Modul 5 hinterlegten Patientenlisten nachvollzogen werden, dass es sich hierbei um keine mit LDL-Apherese behandelten Patienten handelt.</p> <p>Patient 11-001 wurde mit Plasmapherese therapiert, wohingegen die Patienten 12-004 und 22-003 gar keine Apherese-Behandlung erhielten. Somit traten in der vom IQWiG definierten Teilpopulation 1B, Patienten mit LDL-Apherese, keine SUE auf.</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>Tabelle 3: Patienten mit SUE während der Studie 005 (Quelle: Studienbericht Tabelle 30, Patientenlisten)</p> <table border="1" data-bbox="277 603 1155 1098"> <thead> <tr> <th>Patienten-ID</th> <th>Preferred term</th> <th>Lomitapiddosis zum Zeitpunkt des SUE</th> <th>Zusammenhang mit Lomitapid</th> <th>Verringerung der Lomitapid-Dosis (ja/nein)</th> <th>Apherese-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">11-001</td> <td>Akutes Koronares Syndrom</td> <td>20</td> <td>unwahrscheinlich</td> <td>nein</td> <td rowspan="3">Plasma-pherese</td> </tr> <tr> <td>Angina Pectoris</td> <td>20</td> <td>unwahrscheinlich</td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>Infektion der unteren Atemwege</td> <td>60</td> <td>unwahrscheinlich</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>12-004</td> <td>Menorrhagie</td> <td>40</td> <td>nein</td> <td>nein</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>22-003</td> <td>Arteriosklerose</td> <td>5</td> <td>nein</td> <td>ja</td> <td>nein</td> </tr> </tbody> </table> <p>Darüber hinaus ist Aegerion der Ansicht, dass eine weitere Aufteilung der unerwünschten Ereignisse in die Subgruppen Patienten mit LDL-Apherese (n=10) und ohne LDL-Apherese (n=19) medizinisch nicht sinnvoll ist. Zudem wurde ihr behauptetes Fehlen weder im Rahmen der formalen Vorprüfung des Dossiers noch in einer Nachforderung nach dem 5. Kapitel § 17 Abs. 1 der Verfahrensordnung angemerkt.</p> <p>Auch aus statistischer Sicht ist ein solches Vorgehen problema-</p>		Patienten-ID	Preferred term	Lomitapiddosis zum Zeitpunkt des SUE	Zusammenhang mit Lomitapid	Verringerung der Lomitapid-Dosis (ja/nein)	Apherese-Behandlung	11-001	Akutes Koronares Syndrom	20	unwahrscheinlich	nein	Plasma-pherese	Angina Pectoris	20	unwahrscheinlich	ja	Infektion der unteren Atemwege	60	unwahrscheinlich	nein	12-004	Menorrhagie	40	nein	nein	nein	22-003	Arteriosklerose	5	nein	ja	nein	
Patienten-ID	Preferred term	Lomitapiddosis zum Zeitpunkt des SUE	Zusammenhang mit Lomitapid	Verringerung der Lomitapid-Dosis (ja/nein)	Apherese-Behandlung																													
11-001	Akutes Koronares Syndrom	20	unwahrscheinlich	nein	Plasma-pherese																													
	Angina Pectoris	20	unwahrscheinlich	ja																														
	Infektion der unteren Atemwege	60	unwahrscheinlich	nein																														
12-004	Menorrhagie	40	nein	nein	nein																													
22-003	Arteriosklerose	5	nein	ja	nein																													

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tisch. Es liegen lediglich Daten für 29 Patienten vor und Subgruppenanalysen haben bei dieser Patientenzahl generell eine geringe Aussagekraft. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Lomitapid hat die Subgruppenanalyse außerdem keinen Hinweis auf Interaktion hinsichtlich der Behandlung mit LDL-Apherese ergeben (s. Modul 4.3.2, Nutzendossier).</p> <p>Darüber hinaus mussten die Patienten ihre Begleitmedikation und LDL-Apherese-Behandlung während der Studie (bis Woche 26) und schon mindestens sechs Wochen vor dem Baseline-Wert stabil halten, sodass durch LDL-Apherese ausgelöste, mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel oder Anämie, schon bereits vor der Lomitapid-Behandlung aufgetreten sein müssten. Dies wird in der Run-in-Phase abgebildet.</p> <p>Lomitapid hat ein sehr spezifisches Nebenwirkungsprofil, das klar auf den Wirkmechanismus des Medikaments zurückzuführen ist und leicht von typischen Nebenwirkungen der LDL-Apherese (z. B. Schwindel, Anämie) abzugrenzen ist. Die während der Studie aufgetretenen gastrointestinalen und Leber-assoziierten Nebenwirkungen (detailliert in Modul 4.3.2 des Dossiers beschrieben) sind daher klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen. Die Phase 3-Studie wurde als Baseline-kontrollierte Studie umgesetzt, damit möglichst umfassende Daten über das Sicherheitsprofil erhalten werden. Eine Subgruppenanalyse ist dabei nicht zielführend.</p> <p>Aus diesen Gründen, wurde hinsichtlich der unerwünschten Ereig-</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nisse auf eine Subgruppenanalyse verzichtet. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Subgruppe der Patienten mit LDL-Apherese ist auszugehen. Daher geht Aegerion davon aus, dass der G-BA bei seiner Bewertung die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse für die Gesamtpopulation akzeptiert.</p>	
	<p>3. Nichtberücksichtigung der Auswertungsoption B</p>	
S. 6	<p>Zitat des IQWiG: <i>„Option B ist konzeptionell nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet und wurde daher nicht weiter betrachtet.“</i></p> <p>Stellungnahme und Begründung: Die sogenannte Option B der Studie 005 stellt einen Vergleich zwischen der 6-wöchigen Run-in-Phase ohne Lomitapid-Behandlung und der sich daran anschließenden 26-wöchigen Wirksamkeitsphase mit Lomitapid-Behandlung dar. Hierbei wurden sowohl die Gesamtpopulation der Studie (n=29) als auch die Subgruppe der Patienten mit LDL-Apherese dargestellt (n=10). Somit wird mit dieser Subgruppe, genau wie in Option A (Baseline-Wert versus Woche 26-Wert), folgender Vergleich angestellt:</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begleitmedikation + Diät + LDL-Apherese (6 Wochen Run-in mit stabiler Behandlung)</p> <p>versus</p> <p>Lomitapid + Begleitmedikation + Diät + LDL-Apherese (26 Wochen Wirksamkeitsphase mit stabiler Behandlung)</p> <p>Das IQWiG stellt allerdings sowohl die Vergleichbarkeit der Population als auch der Beobachtungszeit in Frage, was das IQWiG als „konzeptionell nicht geeignet“ zusammenfasst.</p> <p>Population</p> <p>Der Kritikpunkt an der mangelnden Vergleichbarkeit der Patientenpopulation würde auch auf Auswertungsoption A (Baseline versus Woche 26) zutreffen. Dieser Umstand wurde vom IQWiG allerdings zu Recht nicht beanstandet (s. beispielsweise S. 6-7), denn es liegt tatsächlich eine hohe Vergleichbarkeit der Patientenpopulation der Studie 005 in den verschiedenen Studienphasen vor.</p> <p>So handelt es sich bei den Patienten der Run-in und der Wirksamkeitsphase um ein und dieselbe Patientenpopulation, die lediglich zu Beginn der Wirksamkeitsphase sechs Wochen älter sind als zu Beginn der Run-in-Phase. Hinsichtlich der Begleitmedikation lag eine stabile, individuelle, bereits vor der Studie angewandte Therapie vor. Diese Therapie durfte vor der Run-in-Phase lediglich optimiert werden. „Optimiert“ bedeutet in diesem Fall aber keine maß-</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebliche Änderung, sondern eine Stabilisierung insbesondere hinsichtlich des LDL-Apherese-Intervalls. Dieses wird von den Patienten im klinischen Alltag erfahrungsgemäß nicht immer konsequent eingehalten, da es sich um eine invasive, zeitaufwendige Methode handelt. In der Studie durften die Medikationen und auch die LDL-Apherese für mindestens 6 Wochen vor dem Baseline-Wert nicht mehr verändert werden. Somit lag sowohl während der Run-in-Phase als auch während der Wirksamkeitsphase die gleiche Begleittherapie vor. Ergänzend wurde vor Beginn der Studie eine streng fettarme Diät vorgegeben. Deren Einfluss ist möglicherweise während der Run-in-Phase zu beobachten, weshalb das Ausmaß der Lipidsenkung während der Run-in-Phase im Dossier dargestellt und mittels Auswertungsoption B berücksichtigt wird.</p> <p>So bewirkten die Diät und die Stabilisierung der Begleittherapie eine LDL-C-Reduktion von 56 mg/dL bzw. 9 % in den 29 Patienten der Studie 005. Die darauffolgende, ergänzende Gabe von Lomitapid bei unveränderten Begleitbedingungen führte hingegen zu einer LDL-C-Senkung um 146 mg/dL bzw. 40 % bis Woche 26 (s. Dossier, Modul 4, Seite 116). Ein solch statistisch hoch signifikanter, dramatischer Effekt ist nicht durch eine Diät und Stabilisierung der schon lange vorhandenen Begleittherapie zu erwarten. Diese Annahme wird auch dadurch unterstützt, dass durchgeführte Subgruppenanalysen hinsichtlich des Einflusses einer Änderung der lipidsenkenden Begleittherapie und der Behandlung mit LDL-Apherese in der Sicherheitsphase der Studie jeweils keinen Hin-</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weis auf Interaktion gezeigt haben (s. Dossier, Modul 4, S. 189).</p> <p>Die Wirksamkeit von Lomitapid hinsichtlich der LDL-C-Reduktion ist also unabhängig von einer Änderung der Begleitmedikation und einer vorliegenden LDL-Apherese-Behandlung und auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Beobachtungszeit</p> <p>Die Kritik an der unterschiedlichen Beobachtungslänge der beiden Studienphasen ist generell nachvollziehbar. Dennoch ist ein Zeitraum von 6 Wochen ausreichend, um den oben beschriebenen Effekt der Stabilisierung der lipidsenkenden Therapie und der fettarmen Diät zu ermitteln. So wurde in der Run-in-Phase nur eine Lipidsenkung von 9 % LDL-C im Vergleich zu 40 % in der Wirksamkeitsphase (Lomitapid) erreicht.</p> <p>Es wäre theoretisch denkbar, die Run-in-Phase mit den ersten sechs Wochen der Wirksamkeitsphase zu vergleichen, um eine gleich lange Beobachtungszeit zu gewährleisten. Doch dies ist nicht sinnvoll, da die Lomitapid-Dosierung in diesem Zeitraum noch nach Studienprotokoll eskaliert wird und die maximale Effizienz von Lomitapid noch nicht erreicht ist.</p> <p>Daher hat Aegerion zusätzlich die historischen prä-Apherese-LDL-C-Werte von acht der LDL-Apherese-Patienten ermittelt und im Dossier dargestellt (Auswertungsoption C). Die LDL-C-Reduktion</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von diesem Zeitpunkt bis zur Baseline bildet den Effekt der medikamentösen Therapie und LDL-Apherese über den gesamten Zeitraum seit Erstbehandlung der Patienten ab. Empfohlene Zielwerte wurden hierdurch – wie im Dossier dargestellt – nicht erreicht.</p> <p>Insgesamt geht Aegerion davon aus, dass der G-BA, unter Berücksichtigung der Seltenheit und Schwere der Erkrankung und der daher limitierten Datenlage, die Analyseoption B der Zulassungsstudie 005 zur Nutzenbewertung heranziehen wird. Diese bildet zusammen mit Option A die bestverfügbare Evidenz für Lomitapid im Vergleich zur zVT LDL-Apherese ab.</p>	

Literaturverzeichnis

Neben den untenstehend angegebenen Referenzen wurden auch das Nutzendossier von Lomitapid (Lojuxta®) und der Studienbericht zur Zulassungsstudie AEGR-733-005 und der jährliche Bericht des Registers LOWER als Quellen herangezogen. Aufgrund der Größe der entsprechenden Dateien und der Tatsache, dass alle Dokumente dem G-BA bereits vorliegen, wurde auf eine erneute Übersendung des Dossiers und der Appendizes verzichtet.

Aus dem folgenden Literaturverzeichnis handelt es sich bei den Referenzen **2, 8, 9** und **17** um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse. Aegerion bittet um entsprechende Berücksichtigung dieser Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse im Stellungnahmeverfahren. Die entsprechenden Volltexte der betroffenen Referenzen sind zusätzlich mit dem Kürzel "_BG" gekennzeichnet.

1. European Medicines Agency (2005): Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. [Zugriff: 10.10.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf.
2. European Medicines Agency (2013): CHMP Assessment Report (EMA/CHMP/274464/2013): Lojuxta_BG.
3. Europäische Kommission (2013): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 31.07.2013 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels "Lojuxta - Lomitapid" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 06.05.2015]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130731126308/dec_126308_de.pdf.
4. Amtsblatt der Europäischen Union (2006): Verordnung (EG) NR. 507/2006 der Kommission vom 29. März 2006.
5. Food and Drug Administration (FDA) (2012): EMDAC Clinical Briefing Document, NDA 203858 (lomitapide mesylate).
6. European Medicines Agency (2001): ICH Topic E10 - Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96). [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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. Stand: 05.06.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_TrG.pdf.
8. Aegerion Pharmaceuticals (2012): 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_BG.
9. Aegerion Pharmaceuticals (2015): Registry Annual Report: LOWER; Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (AEGR-733-025)_BG.
10. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): 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. *European Heart Journal*; 34(45):3478-90.
11. Thompson GR (2015): Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atheroscler Suppl*; 18:16-20.
 12. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217 Suppl 1:S1-44.
 13. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. (2012): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*; 33:1635-701.
 14. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. (2011): Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (1)
 15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. (2004): Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*; 110(2):227-39.
 16. AkdÄ (2012): Empfehlungen zur Therapie der Fettstoffwechselstörungen (3. Auflage). [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf#page=1&view=fitB>.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-120: Lomitapid zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie_BG.
 18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): 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*; 35(32):2146-57.
 19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
 20. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. (2011): Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*; 124(20):2202-7.
 21. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Stand: März 2015)
 22. Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol*; 110(2):4.
 23. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*; 11(5):276-89.
 24. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning

- early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*; 60(25):2631-9.
25. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*; 65(15):1552-61.
 26. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
 27. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
 28. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*; 307(12):1302-9.
 29. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD002091.
 30. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*; 64(5):485-94.
 31. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*; 166(21):2307-13.
 32. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.
 33. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. (2009): The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*; 338:b2376.
 34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*; 372(25):2387-97.
 35. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*; 163(1):40-51.
 36. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*; 372(16):1489-99.
 37. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK (2004): Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current Opinion in Lipidology*; 15(4):413-22.
 38. KBV Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2003): Therapeutische Hämapheresen: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die

Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Stand: 25.07.2003 [Zugriff: 13.10.2014].
URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.

39. Stefanutti C, Thompson GR (2015): Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Current atherosclerosis reports*; 17(1):465.

5.2 Stellungnahme der Sanofi Deutschland GmbH

Datum	25. September 2015
Stellungnahme zu	Lomitapid - 2015-06-15-D-169
Stellungnahme von	<i>Sanofi Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Colesevelam (Cholestagel®) sind wir Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von Lomitapid und möchten deshalb zur Validität von LDL als patientenrelevantem Endpunkt wie folgt Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten):	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16/17	<p>Anmerkung zu: IQWiG-Berichte – Nr. 324; Lomitapid –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;</p> <p>2.3.1.2 Validität des Endpunkts LDL-C unklar</p> <p><i>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.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der vorliegenden umfangreichen Evidenz ist die kausale Rolle von LDL-C als echter Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unstrittig. Epidemiologische Studien, genetische Assoziationsstudien sowie klinische Studien (RCTs) zeigen übereinstimmend eine strenge Korrelation zwischen der Reduktion des Serumcholesterinspiegels (insbesondere des LDL-C) und der Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse.</p>	<p>Die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt einer weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich</p>

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Es besteht kein Zweifel an der günstigen Wirkung der LDL-Cholesterin-Senkung durch Statine für die Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen. Deshalb empfehlen die Leitlinien [1] eine Statingabe bei allen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit koronarer Herzerkrankung - nach einem Herzinfarkt - einer Bypass-Operation oder - einer Katheder-interventionellen Koronarrevaskularisation <p>Aktuelle Daten zeigen darüber hinaus, dass auch eine nicht-Statin-vermittelte LDL-C Reduktion die Rate kardiovaskulärer Ereignisse verringert. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Zusammenhang zwischen LDL-C Senkung und der Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse um ein universelles Prinzip handelt.</p> <p>Das wichtigste Behandlungsziel bei der Therapie von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie ist die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse über eine Senkung der erhöhten LDL-C-Serumspiegel [1-3]. Die positive Korrelation zwischen hohen Cholesterin- und</p>	<p>ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.</p> <p>Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere hohen LDL C-Konzentrationen im Blut und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahrzehnten bekannt und durch Studien zur Pathophysiologie [4], epidemiologische Studien [5,6], genetische Studien [7-9] sowie durch zahlreiche Meta-Analysen klinischer Studien [10-17] hinreichend belegt.</p> <p>So spielt LDL-C als kausaler Faktor der Atherosklerose eine zentrale Rolle bei der Entstehung pathologischer Gefäßveränderungen, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques und über eine schrittweise Gefäßverengung bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss führen können [4]. Kommt es zu einer hochgradigen Gefäßverengung oder zu einem Verschluss infolge einer Thrombenbildung nach einer Plaqueruptur, können die Folgen – je nach betroffener Arterie – kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenaneurysma oder arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten sein.</p> <p>Durch genomweite Assoziationsstudien konnte eine Vielzahl von genetischen Loci identifiziert werden, die mit erhöhten oder verringerten LDL-C-Werten assoziiert sind. Darunter befindet sich eine Reihe von Genen, deren Rolle bei der Regulation des Lipidstoffwechsels bekannt ist. Am häufigsten ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) das LDL-Rezeptor-Gen von Mutationen betroffen; so sind beispielsweise mehr als 1200 Mutationen bekannt, die zu einer Beeinträchtigung der Funktion des LDL-Rezeptors und dadurch zu erhöhten LDL-C-Spiegeln führen und mit</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind. Auch Mutationen des PCSK9-Gens, die mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität einhergehen (gain-of-function-Mutation), führen zu erhöhten LDL-C-Spiegeln und dadurch zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den betroffenen FH-Patienten [18].</p> <p>In den letzten Jahren konnte durch Mendelsche Randomisierungsstudien belegt werden, dass genetische Polymorphismen, die mit lebenslang erniedrigten LDL-C-Werten assoziiert sind, mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. So untersuchten z.B. Ference et al den Einfluss genetischer Polymorphismen in sechs verschiedenen Genen (neben PCSK9 auch LDLR, SORT1, HMGCR, ABCG8 und APOE) auf die LDL-C-Serumkonzentration und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [8]. Die untersuchten genetischen Varianten waren mit einer Senkung des LDL-C um 2,6 – 16,7 mg/dl sowie einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 6 – 28 % assoziiert. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion war log-linear, mit einer Risikoreduktion von etwa 55 % pro mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Senkung.</p> <p>Der Befund, dass sich das Ausmaß der klinischen Risikoreduktion proportional zum Ausmaß der LDL-C-Senkung verhält, wurde in weiteren Studien bestätigt. So untersuchten Ference et al. auch den Einfluss genetischer Polymorphismen des HMG-CoA-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktase-Gens und des NPC1L1-Gens auf das kardiovaskuläre Risiko [7]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei dem Enzym HMG-CoA-Reduktase um den Angriffspunkt der Statine und bei dem Steroltransporter NPC1L1 um den Angriffspunkt von Ezetimib handelt. In der Studie zeigte sich, dass Polymorphismen beider Gene, die zu einer jeweiligen Reduktion des LDL-C um 2,4 – 2,9 mg/dl führen, das Risiko für Myokardinfarkt oder kardiovaskulären Tod um etwa 5 % senken. Bei einer Kombination dieser Polymorphismen kommt es zu einem additiven Effekt auf die LDL-C-Konzentration und das kardiovaskuläre Risiko.</p> <p>Vor allem für die Statintherapie gibt es inzwischen eine breite, gesicherte Evidenz für den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärem Risiko [10-17]. So wurde in verschiedenen Meta-Analysen der Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) nachgewiesen, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine um 1 mmol/l (38,7 mg/dl) zu einer relativen Risikoreduktion der Inzidenz von vaskulären Ereignissen von etwa 21 % führt.</p> <p>Die von Baigent et al. beobachtete Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie unabhängig von vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen oder dem Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus [10]. Die Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht sowohl bei hohen als auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten, so dass auch bei Patienten mit einem geringeren</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine Senkung des LDL-C zu einer weiteren Risikoreduktion führt [13]. Alle Meta-Analysen zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko umso stärker sinkt, je tiefer die LDL-C-Serumkonzentration gesenkt wird. Dies gilt auch auf patientenindividueller Ebene [16,17]. In der SATURN-Studie konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit durch eine starke Senkung des LDL-C unter den Zielwert von 70 mg/dl mit einer Hochdosis-Statintherapie eine signifikante Abnahme der Größe der atherosklerotischen Plaques erreicht werden kann [19]. Das bedeutet, die Senkung des LDL-C unter 70 mg/dl führt nicht nur zu einer verlangsamten Progression der Atherosklerose, sondern zu einer Regression der pathologischen Gefäßveränderungen. Bei ausreichend starker Verringerung der LDL-C-Serumkonzentration ist der Prozess der Atherosklerose also reversibel. Dieser Befund konnte auch durch die Meta-Analyse von Gao et al. bestätigt werden [20].</p> <p>IMPROVE-IT ist die erste doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der die medikamentöse Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch ein Nicht-Statins (Ezetimib) belegt werden konnte [21]. In der Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Simvastatin und Placebo oder Simvastatin und Ezetimib behandelt. Die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib führte im Vergleich zur Behandlung mit Simvastatin allein zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren LDL-C um 15,8 mg/dl, was einer weiteren Senkung um 24 % entspricht, und reduzierte dadurch das Risiko für</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardiovaskuläre Ereignisse im Verlauf von sieben Jahren um 6,4 %. Die Studie stützt die Hypothese, dass auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten eine weitere Senkung des LDL-C unter den empfohlenen Zielwert von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu einer klinisch relevanten Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führt. Das Ausmaß der beobachteten Risikoreduktion spiegelt den in den Statin-Meta-Analysen beobachteten Zusammenhang von LDL-C-Senkung und Risikoreduktion wieder.</p> <p>Derzeit laufen klinische Studien, die die Senkung des kardiovaskulären Risikos durch PCSK9-Inhibitoren untersuchen. Eine erste Meta-Analyse der Phase-II- und -III-Studien von Alirocumab und Evolocumab deutet bereits auf eine Reduktion der Mortalität und der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten, die mit einem der beiden Antikörper behandelt wurden, hin [29]. Die Behandlung mit den monoklonalen anti-PCSK9-Antikörpern führte zu einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber den Vergleichstherapien von -47,49 % (95 % KI, [-69,64 %; -25,35 %]; p-Wert < 0.001) und einer signifikanten Reduktion der Myokardinfarkt-rate (OR, 0,49 [KI, 0,26; 0,93]; p-Wert = 0,030) sowie tendenziell zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität (OR, 0,50 [KI, 0,23; 1,10]; p-Wert = 0,084). Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien war gering. Die größte der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ist die ODYSSEY LONG TERM-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von Hypercholesterinämie-Patienten mit Alirocumab in Kombination</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere lipidmodifizierenden Therapien vergleicht. Für diese Studie wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach 78 Wochen Behandlung durchgeführt, in der ein kombinierter Endpunkt aus Tod infolge koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung ausgewertet wurde [22]. Dabei zeigte sich durch die Behandlung mit Alirocumab eine signifikante Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen um nahezu 50 %, bei einer mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung von 62 %. Auch in den OSLER-1- und -2-Studien mit Evolocumab, die nicht in die oben genannte Meta-Analyse von Navarese et al. einbezogen wurden, konnte eine ähnliche kardiovaskuläre Risikoreduktion beobachtet werden [23]. Bei den OSLER-Studien handelt es sich um einjährige Open-label-Extensionsstudien, in denen unerwünschte Ereignisse als primärer Endpunkt erhoben wurden. Dabei zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Behandlung mit Evolocumab um etwa 50 %, bei einer mit Alirocumab vergleichbaren mittleren Differenz in der prozentualen LDL-C-Senkung gegenüber Standardtherapie von 61 %.</p> <p>Erste vorläufige Auswertungen des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Jahre 2012-2014 weisen auf eine deutliche Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit regelmäßiger LDL-Apherese hin [24]. Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt jedoch keine randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor, welche die Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Therapie mit LDL-Apherese zweifelsfrei belegt. Eine solche Studie könnte als ethisch fragwürdig angesehen werden, weil im Kontrollarm Patienten, die nach heutigem Wissensstand der Indikation zur Apherese erfüllen, diese Maßnahme nicht erhalten würden. Ungeachtet dieser Tatsache nennt die aktuelle Richtlinie des GBA zu „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ die LDL-Apherese als eine von der GKV erbringbare Leistung unter anderem für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann [25]. In diesem Zusammenhang wird die in nicht-kontrollierten Studien gezeigte LDL-C-Senkung (Vorher-Nachher-Vergleiche) als valides Surrogat für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (klinisch patientenrelevanter Endpunkt) implizit für die Erstattung der LDL-Apherese anerkannt.</p> <p>Durch die POSCH-Studie wurde gezeigt, dass durch weitere nicht-medikamentöse LDL-C-senkende Interventionen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden kann. Es handelt sich dabei um eine 1975 begonnene Studie, in der die Wirksamkeit einer operativen Entfernung eines Teils des Dünndarms in Bezug auf LDL-C-Senkung und Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorhergehendem Myokardinfarkt untersucht wurde [26]. Fünf Jahre nach Operation war die LDL-C-Serumkonzentration im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe um 37,7 % ge-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>senkt, während in Bezug auf Mortalität nur ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied bestand. Nach weiteren fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich jedoch für alle klinischen Endpunkte ein signifikanter Vorteil in der Gruppe der operierten Patienten, so war z.B. die Rate der kardiovaskulären Mortalität um 33 % reduziert [27].</p> <p>Zusammenfassend kann man feststellen, dass die LDL-C-Senkung unabhängig vom Mechanismus eng mit der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse korreliert ist und damit zweifelsohne als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist. Dem entsprechend akzeptiert auch die EMA im Zulassungsprozess die relative Reduktion des LDL-C als primären Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie [28].</p> <p>Der kausale Zusammenhang zwischen LDL-C und der Entstehung von Atherosklerose ist unstrittig. Polymorphismen der Gene, die für den LDL-Rezeptor, PCSK9, die HMG-CoA-Reduktase und NPC1L1 kodieren, und die mit einem lebenslang reduzierten LDL-C-Serumspiegel einhergehen, sind mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Die Senkung des LDL-C durch medikamentöse Interventionen, wie Statine, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren, sowie durch nicht-medikamentöse Interventionen, wie die Ileum-Bypass-Operation, führt - unabhängig vom Wirkmechanismus - nachweislich zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das Ausmaß der Verringerung des Risikos für</p>	

Stellungnehmer: Dr. Franz-Werner DIPPEL

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kardiovaskuläre Ereignisse korreliert überdies mit dem Ausmaß der LDL-C-Senkung.	

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217(1):3-46.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal*; 33(13):1635-701.
4. Schulz R, Schluter KD, Laufs U (2015): Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol*; 110(2):4.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), (2002): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*; 106(25):3143-421.
6. Wong ND (2014): Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*; 11(5):276-89.
7. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 x 2 Factorial Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*; 65(15):1552-61.
8. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*; 60(25):2631-9.
9. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al. (2008): Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study. *PLoS one*; 3(8):e2986.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
12. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*; 371(9607):117-25.
13. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. (2012): The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*; 380(9841):581-90.

14. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK (2006): Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*; 166(21):2307-13.
15. Manktelow BN, Potter JF (2009): Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane database of systematic reviews*; (3):Cd002091.
16. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. (2012): Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *Jama*; 307(12):1302-9.
17. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*; 64(5):485-94.
18. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. (2003): Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*; 34(2):154-6.
19. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. (2011): Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *The New England journal of medicine*; 365(22):2078-87.
20. Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, et al. (2014): Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord*; 14:60.
21. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*;
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. (2015): Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*; 372(16):1489-99.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. (2015): Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*;
24. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Roeseler E, et al. (2015): Impact of the German Lipoprotein Apheresis Registry (DLAR) on therapeutic options to reduce increased Lp(a) levels. (Bedeutung des Deutschen Lipoproteinapherese-Registers (DLAR) für die Therapieoption bei Lp(a)-Erhöhung.). *Clinical research in cardiology supplements*; 10(Supplement 1):14-20.DLAR
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung.
26. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *The New England journal of medicine*; 323(14):946-55.
27. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. (1998): Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Archives of internal medicine*; 158(11):1253-61.

28. European Medicines Agency (2014): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders
29. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. (2015): Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*;

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	29.09.2015
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta®
Stellungnahme von	<i>Amgen GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Forderung nach einer Studienlaufzeit von 12 Monaten zur Erhebung von Daten zur LDL-C-Reduktion ist nicht nachvollziehbar</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 5 und 10 der Nutzenbewertung zu Lomitapid):</u></p> <p><i>„Als Mindeststudiendauer wurden für alle Fragestellungen 12 Monate definiert.“</i></p> <p><u>Stellungnahme Amgen GmbH:</u></p> <p>Bei der präsentierten Evidenz des pU (Aegerion) handelt es sich um Studien zum Nachweis einer konsistenten LDL-C-Senkung mit Hilfe von Lomitapid. Die LDL-C Wirksamkeit von medikamentösen Therapien, kann in der Regel innerhalb von wenigen Tagen/Wochen demonstriert werden. Abhängig vom zu erwartenden Ergebnis (hier LDL-C-Senkung) und der Zeit bis zum maximal möglichen Ansprechen, wird seitens der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bei vergleichenden, konfirmatorischen Studien in der Indikation Hypercholesterinämie, eine Mindeststudiendauer von drei Monaten als adäquat angesehen (EMA 2013). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass bei dem vorliegenden Wirkmechanismus von Lomitapid keine Rebound-Phänomene bekannt bzw. zu erwarten sind, wie dies bei anderen nicht-medikamentösen Therapieformen (z.B. Apherese) der Fall ist.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit ist die Festlegung einer Mindeststudiendauer von 12 Monaten seitens IQWiG beim Endpunkt LDL-C-Senkung nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung der Amgen GmbH:</u></p> <p>→ Einschlusskriterium hinsichtlich der Studienlaufzeit zum Nachweis einer robusten LDL-C-Senkung sollte mit ≥ 12 Wochen definiert werden.</p>	
<p>Forderung des IQWiG nach Outcome-Studien bei Patienten mit homozygoter FH (HoFH) nicht durchführbar</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S.17 der Nutzenbewertung zu Lomitapid):</u></p> <p><i>„Auch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) [...] weist daraufhin, dass die Erhebung von Daten zu kardiovaskulären Ereignissen eine Auflage zur Zulassung von Lomitapid sei [21]“.</i></p> <p><u>Stellungnahme Amgen GmbH:</u></p> <p>Als Referenz für die oben angeführte Aussage bezieht sich das IQWiG auf den Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) zu Lomitapid. Dem zugrundeliegenden Report des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) ist jedoch Folgendes zu entnehmen: "[...] the ap-</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>plicant should design a study with adequate surrogate endpoints on vascular outcomes using imaging techniques of atherosclerosis burden (such as MRI, intravascular ultrasound, etc.) or vascular function. The study should be adequately powered and standardized collection of cardiovascular events is to be ensured [...]" (CHMP 2013).</i></p> <p>Diese Formulierung weicht stark von der Forderung nach Studiendaten zu kardiovaskulären Ereignissen ab, wie sie das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Lomitapid darstellt. Stattdessen wird vom CHMP auf eine bildgebende Studie zum Nachweis der Plaque-Regression bzw. Plaque-Stabilisierung als Folge der LDL-C-Senkung abgestellt. Auftretende kardiovaskuläre Ereignisse sind entsprechend der guten klinischen Praxis zu dokumentieren.</p> <p>Nachdem es sich bei der HoFH um eine sehr seltene Erkrankung handelt, ist eine großangelegte Outcome-Studie (randomisiert, kontrolliert und doppelblind; RCT) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei HoFH-Patienten nicht durchführbar (insgesamt <100 betroffene Patienten in Deutschland) oder sogar unethisch. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Experten der EMA (S. 78, EPAR). In einer solchen Studie müsste eine sehr hohe Anzahl an Patienten rekrutiert und ggf. unter Vorenthaltung möglicher Therapieoptionen auf zwei Arme randomisiert werden, um den methodischen Anforderungen des IQWiG an statistische Signifikanz und Validierung von Surrogatendpunkten entsprechen zu können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung der Amgen GmbH:</u></p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>→ Aufgrund der oben angebrachten Punkte ist der geforderte Nachweis der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, in Form einer Outcome-RCT, bei diesem sehr seltenen Patientenkollektiv nicht realisierbar und als Forderung zu streichen.</p>	
<p>Berechnung der Jahrestherapiekosten der Apherese entspricht nicht den medizinischen Standards</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S.43 der Nutzenbewertung zu Lomitapid):</u></p> <p>Angaben des IQWiG zu den Jahrestherapiekosten der Apheresebehandlung pro Patient lauten in der Nutzenbewertung zu Lomitapid wie folgt:</p> <p><i>LDL-Apherese (26 bis 52 Behandlungen pro Jahr): 22 997,00 € bis 59 287,28 €</i></p> <p><u>Stellungnahme Amgen GmbH:</u></p> <p>Als Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Apheresebehandlung pro Patient bezieht sich das IQWiG auf eine neu erschienene Leitlinie zur Behandlung der HoFH (Cuchel et al. 2014). Die-</p>	<p>Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH²² stellt 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.</p>

²² Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>se Leitlinie beinhaltet eine Empfehlung zur optimalen Frequenz der Apheresebehandlungen bei HoFH-Patienten und benennt diese mit einmal wöchentlich. Aufgrund der regelhaft hohen LDL-C-Spiegel, der rapiden Progression der Atherosklerose und des ausgeprägten Rebound-Phänomens nach Apherese ist eine zweiwöchentliche Behandlung bei HoFH-Patienten eher eine Ausnahme. Gerade hier gilt es durch eine Verkürzung des Aphereseintervalls einen Event-Eintritt möglichst „hinauszuzögern“. In diesem Zusammenhang werden sogar bei besonders schweren Fällen auch häufigere Apheresesitzungen (z.B. 2 Mal pro Woche) erwogen. Das IQWiG selbst geht in diesem Fall nicht ganz konsistent vor, da es zwar auf die Leitlinie Bezug nimmt und auf die wöchentliche Frequenz verweist, bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten jedoch eine Spanne der Kosten von zweiwöchentlicher bis wöchentlicher Apherese ausweist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung der Amgen GmbH:</u></p> <p>→ Entsprechend des medizinischen Bedarfs und der Empfehlung der Leitlinie sollten mindestens 52 Apheresesitzungen pro Jahr und HoFH-Patient als Berechnungsgrundlage für die unteren Jahrestherapiekosten der Apherese angesetzt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. EMA 2013: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders.
2. CHMP 2013: Assessment report - Lojuxta: International non-proprietary name: Lomitapide (Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000).
3. Cuchel et al. 2014: 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; European Heart Journal (2014) 35, 2146–2157.

5.4 Stellungnahme Professor Beil und Professor Parhofer

Datum	04. Oktober 2015
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta®
Stellungnahme von	<i>Prof.Dr. Frank Ulrich Beil</i> Ambulanzzentrum Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistr. 52 20246 Hamburg Prof. Dr. Klaus G. Parhofer Med. Klinik II-Grosshadern Marchioninstr. 15 81377 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Ulrich Beil und Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nachgang zur Nutzenbewertung von Lomitapid durch das IQWiG vom 10.9.15 hat der Hersteller von Lomitapid, die Firma Aegerion, mit uns diskutiert, was aus „lipidologischer Sicht“ unter einer maximalen medikamentösen lipidsenkenden Therapie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu verstehen ist. Gerne legen wir dies im Folgenden kurz dar.</p> <p>Da die die homozygote familiäre Hypercholesterinämie charakterisierende Atherosklerose und Aortenstenose eng an die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels gebunden ist, geht es darum, den LDL-Cholesterinspiegel möglichst tief abzusenken. Eigentliches Ziel ist das LDL-Cholesterin auf <100 mg/dl abzusenken [1]. Aufgrund der normalerweise im Rahmen der homozygoten familiären Hypercholesterinämie angetroffenen Ausgangswerte von meist deutlich >500 mg/dl ist dies allerdings nur selten zu erreichen. In der klinischen Praxis können selbst unter optimalen Bedingungen meist nur LDL-Cholesterinwerte zwischen 200 und 300 mg/dl erreicht werden.</p> <p>An primär LDL-Cholesterin-senkenden Medikamenten stehen Statine, Ezetimib und Gallensäurebinder zur Verfügung. Diese Medikamente wirken additiv und sollten deshalb wenn möglich in der höchstmöglichen Konzentration kombiniert eingesetzt werden. Daneben steht als weiteres Therapieverfahren die regelmäßige Lipid-Apherese zur Verfügung.</p> <p>Eine maximale medikamentöse lipidsenkende Therapie würde also im Idealfall die Höchstdosis eines potenten Statins (z.B. 80 mg Atorvastatin/Tag), 10 mg Ezetimib/Tag sowie 3,75 g Cholesevelam (oder 16 g Cholestyramin) umfassen. In der Praxis sind diese Dosierungen wegen Nebenwirkungen oft nicht auf Dauer umsetzbar.</p>	<p>Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Ulrich Beil und Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Statinen kommt es dosisabhängig zu Nebenwirkungen (Muskelbeschwerden), so dass bei ca. 20% der Patienten Höchstdosen nicht gegeben werden können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aber eine Steigerung von z.B. 40 mg Atorvastatin/Tag auf 60 mg Atorvastatin/Tag oder auf 80 mg Atorvastatin/Tag oft nur eine geringe zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung bringt (bei Patienten ohne homozygote familiäre Hypercholesterinämie ca. 6%; bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gibt es hierzu keine Daten). Dennoch ist es sinnvoll Statine in der höchst-tolerierten Dosis zu geben.</p> <p>Gallensäurebinder (Cholestyramin oder Cholesevelam) führen ebenfalls dosisabhängig zu Nebenwirkungen (vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen). Eine Einnahme der empfohlenen Höchstdosis ist aufgrund der Nebenwirkungen bei den meisten Patienten nicht möglich (höchstens bei 50%). Daneben interferieren Gallensäurebinder mit der Aufnahme von vielen anderen Medikamenten, so dass auch die auf verschiedene Tageszeitpunkte zu verteilende Einnahme in der Umsetzung Probleme bereitet.</p> <p>Aus Sicht des Klinikers besteht die maximal mögliche medikamentöse lipidsenkende Therapie in aller Regel aus einem Hochdosis Statin (40-80 mg Atorvastatin/Tag), Ezetimib (10 mg/Tag) sowie einer variablen Dosis an Gallensäurebindern. Einige Patienten vertragen allerdings nur sehr geringe Dosen Statin (oder kein Statin) und/oder kein Ezetimib und/oder keine Gallensäurebinder. Die maximal mögliche medikamentöse lipidsenkende Therapie umfasst deshalb in der klinischen Praxis ein weites Spektrum. Dieses reicht von der Höchstdosis aller eingesetzten Medikamente bis hin zu sehr geringen Dosen nur einzelner Medikamente (wenn Nebenwirkungen im Vordergrund stehen).</p> <p>Als weiterer wichtiger Aspekt soll hier noch angeführt werden, dass an-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Frank Ulrich Beil und Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ders als bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie oder anderen Formen der Hypercholesterinämie die Wirksamkeit der Lipidsenker hinsichtlich der LDL-Cholesterinsenkung sehr stark variieren kann. Da sowohl Statine wie auch Gallensäurebinder letztendlich über eine Hochregulation des LDL-Rezeptors wirken, hängt die Wirksamkeit der Medikamente bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sehr stark von dem zugrunde liegenden genetischen Defekt ab. Bei Homozygotie oder „compound“ Heterozygotie für das komplette Fehlen des Rezeptors sind diese Medikamente kaum wirksam. Beruht die Erkrankung jedoch auf Homozygotie oder compound Heterozygotie für Rezeptordefekte, dann kann unter der genannten Medikamentenkombination auch Absenkung um über 60% beobachtet werden. Bei fehlender Wirksamkeit hinsichtlich der LDL-Cholesterinabsenkung wird man eine solche Therapie sowohl unter Nebenwirkungsaspekten wie auch unter ökonomischen Aspekten nicht in der Maximaldosis rechtfertigen können.</p> <p>Zusammenfassend umfasst die maximal mögliche lipidsenkende medikamentöse Therapie bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein breites Spektrum, welches von Höchstdosen an Statin mit Ezetimib mit Gallensäurebinder bis hin zu nur geringen Dosen einzelner Medikamente reicht. Begrenzend sind dabei Nebenwirkungen und Effektivität.</p> <p>Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): 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. *European heart journal*; 35(32):2146-57.

5.5 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2015
Stellungnahme zu	Lomitapid (Lojuxta®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lomitapid (Lojuxta®) von Aegerion Pharmaceuticals GmbH veröffentlicht. Es handelt sich dabei um eine Neubewertung nach Fristablauf. Im ersten Beschluss vom 5. Juni 2014 sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an, da der Hersteller die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt habe.</p> <p>Lomitapid ist zugelassen 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).</p> <p>Das IQWiG leitete für seine Bewertung drei Subpopulationen ab: Patienten mit ausgeschöpften Therapieoptionen, die noch keine LDL-Apherese erhalten (1a), bzw. die eine LDL-Apheresebehandlung erhalten (1b) sowie Patienten mit noch nicht ausgeschöpften Therapieoptionen (2).</p> <p>Für alle drei Subpopulationen sieht das Institut den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (1a) und (2) habe der Hersteller keine Daten vorgelegt. Für (1b) stuft das IQWiG die eingereichten Daten aus Vorher-Nachher-Vergleichen sowie Registerdaten aus ver-</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schiedenen Gründen als nicht geeignet ein. So seien u. a. die vorliegende Evidenz unvollständig, der LDL-C-Wert nicht als Surrogat validiert sowie die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen nicht adäquat.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Aufteilung des Anwendungsgebietes sind nicht nachvollziehbar</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>ausgeschöpft</u> worden sind: <i>LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.</i> • B. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind: <i>Maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.</i> <p>Dieser Festlegung folgt der Hersteller nicht und stellt im Modul 3 seines Dossiers u.a. fest: <i>„Auf Grund der schon bei der Geburt extrem erhöhten LDL-C-Konzentration der HoFH-Patienten ist also davon auszugehen,</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>dass Patienten schnellstmöglich nach Diagnose mit individuell tolerierter, maximaler lipidsenkender Therapie (mLLT, maximum lipid-lowering therapy) behandelt werden, um die LDL-C-Werte bestmöglich schon im Kindesalter effektiv zu senken [3, 4, 19]. Dies ist, wie oben ausgeführt, bereits im Alter von 10 Jahren oder jünger möglich. Auf Grund des frühen Beginns der lipidsenkenden Therapie wird jeder Arzt bei erwachsenen Patienten seine Möglichkeiten zur Lipidsenkung entsprechend der Leitlinien bereits ausgeschöpft haben sofern der Zielwert noch nicht erreicht wurde. Würde einem Patienten hingegen eine Behandlungsmöglichkeit im Sinne der mLLT trotz weiterhin überhöhter LDL-C-Werte vorenthalten werden, läge ein Behandlungsfehler vor.“</i></p> <p>sowie</p> <p><i>„Es ist kein Fall in Deutschland bekannt, bei dem ein HoFH-Patient nicht nach Ansicht seines Arztes maximal therapiert wurde. Diese Teilpopulation 2 ist in der klinischen Realität nicht relevant und nicht existent.</i></p> <p><i>Es gibt also keine Evidenz dafür, dass erwachsene HoFH-Patienten in Deutschland nicht maximal lipidsenkend therapiert werden. (...) Teilpopulation 2 wird aus oben genannten Gründen nicht weiter betrachtet.“</i></p> <p>Dieser Sachverhalt wird weder seitens des G-BA noch seitens des IQWiG erkennbar zur Kenntnis genommen. Der G-BA stellt in seinen tragenden Gründen zum Beschluss vom 5.6.2014 lediglich fest: „Kann mit einer maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapie die angestrebte LDL-Cholesterin-Senkung nicht</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.“</i></p> <p>Das IQWiG bemüht sich offensichtlich auch im vorliegenden Verfahren wiederholt, die Festlegung des G-BA zu unterstützen und stellt u.a. fest: „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.“ Der vom Institut intendierten Botschaft dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Somit wird bisherigen Verfahren offensichtlich nicht darauf eingegangen, <u>inwiefern</u> Situationen, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <u>nicht ausgeschöpft</u> worden sind, einen <u>versorgungsrelevanten und den Regelfall betreffenden Sachverhalt</u> darstellen. Damit ergibt sich für das aktuelle Stellungnahmeverfahren die dringende Notwendigkeit zu klären, <u>inwiefern die Bildung dieser zusätzlichen Patientenpopulation adäquat und notwendig ist, und nicht lediglich einem abstrakten Formalismus folgt</u>. Dies wäre insb. <u>inkonsistent und widersprüchlich</u> zu anderen Verfahren, wo der G-BA die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. die Bildung einer eigenständigen Patientengruppe für eine kleine, nicht klar abgrenzbare, Patientengruppe nicht gesehen hatte.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der fraglichen Aufteilung des Anwendungsgebietes gilt es zudem zu berücksichtigen, dass der G-BA bei seinem letzten Beschluss zwar das Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen aufteilte, jedoch unter „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ lediglich die Anzahl von ca. 61-71 Patienten für die gesamte Zielpopulation angab. Damit war eine <u>deutliche Trennung und Quantifizierung der Teilpopulationen nicht möglich</u>. Die Aufteilung des Anwendungsgebietes ist daher insbesondere vor dem Hintergrund der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien (LDL-Apherese bzw. medikamentöse und diätische Therapie) kritisch zu überprüfen, da für die nachgelagerten Erstattungsbeitragsverhandlungen keine Klarheit über die Relevanz der Teilpopulation B herrscht.</p> <p>Generell ist zudem anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>LDL-C als ausreichend valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse</p> <p>Das IQWiG behauptet, dass Validität des Endpunkts LDL-C unklar sei und benennt den Endpunkt als Surrogat. Zudem wird behauptet, dass der Hersteller nicht gezeigt habe, dass LDL-C ein ausreichend valides Surrogat für kardiovaskuläre Ereignisse in der Patientenpopulation mit HoFH wäre. Darüber hinaus formuliert das IQWiG weitere Anforderungen an den Nachweis einer möglichen Surrogatvalidierung, die auf noch spezifischere Eigenschaften der Patientenpopulation abzielen (lipidsenkende Vor- und Begleitbehandlung, Ausgangswerte vor Lomitapidbehandlung). Das Institut fordert demnach einen Nachweis der Surrogatvalidierung in der vorgelegten Studienpopulation (der Zulassungsstudien), in der „[...] das beobachtete Ausmaß der absoluten oder relativen Senkung des LDL-C-Wertes mit ausreichender Sicherheit zu einer langfristigen Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse führt. (S. 16)“</p> <p>Um diese Forderungen zu stützen, verweist das IQWiG auch auf die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA), die in ihrem Bewertungsbericht zu Lomitapid die LDL-C-Senkung ebenfalls als Surrogatendpunkt bezeichnet und</p>	<p>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.</p> <p>[Zitat aus IQWiG-NB, S. 16 f]</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Erhebung von Daten zu kardiovaskulären Ereignissen als Auflage zur Zulassung von Lomitapid bestimmt hat [1]. Dabei vorenthält das IQWiG jedoch weitergehende Information aus diesem Bewertungsbericht, in dem die EMA die Senkung des LDL-C-Wertes klar als <u>angemessenen Surrogatendpunkt</u> klassifiziert und dass Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten obligatorisch erhoben werden müssen, da diese gemäß Zulassungsanforderungen an die klinische Untersuchung von Lipidsenkern „Schlüsselendpunkte“ darstellen [1].</p> <p><i>“[...] lowering of the LDL-C level is considered an <u>appropriate surrogate endpoint</u> of lipid lowering agents aiming at lowering the cardiovascular risk in the affected patients. (S. 61)”</i></p> <p>Und weiter:</p> <p><i>“However, the CHMP also noted that the assumed clinical benefit of lomitapide is based on a surrogate endpoint (lowering of LDL-C levels) and this would have to be confirmed in clinical practice via a post-marketing clinical study assessing the CVS benefits of the treatment. As this long-term outcome is considered key to the benefit risk, the CHMP agreed with the applicant that this study would be imposed as a condition to the marketing authorisation. (S. 58)”</i></p> <p>Die im EPAR angesprochen Informationen sind ebenso aus der Zulassungsleitlinie der EMA an die klinische Untersuchung von Lipidsenkern (Guideline on Lipid Lowering agents [2]) zu entnehmen. Dabei wird explizit darauf hingewiesen, dass <u>bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie die Senkung des LDL-C-Wertes</u></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>als ein valides Surrogat</u> akzeptiert wird.</p> <p><i>“[...] based on the current epidemiological knowledge, a relative reduction in LDL cholesterol is acceptable in patients with primary hypercholesterolemia as a <u>valid surrogate endpoint</u> [...] (S. 4).”</i></p> <p>Es ist demnach nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG einen weiteren Nachweis der Surrogatvalidierung fordert. Die vom Hersteller vorgelegte Literatur unterstützt dabei die Position der EMA. Beispielweise wurde in einer aktualisierten Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit [CTSU] an der Universität Oxford), in die 26 Statin-Studien eingingen, sowohl eine LDL-Senkung als auch eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet. Dabei wurden RCTs eingeschlossen, die das Therapieziel einer Senkung des LDL-C-Wertes verfolgten und dies entweder (i) mittels Gabe eines Statins im Vergleich zu Placebo oder (ii) im Vergleich einer intensivierten Gabe eines Statins gegenüber einer Standard-Statintherapie untersuchten. In der Meta-Analyse wurde dabei ein näherungsweise linearer Zusammenhang zwischen der absoluten Senkung des LDL-C-Wertes und einer langfristigen relativen Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt. Demnach konnte mit jeder 1 mmol/L Reduktion des LDL-C-Wertes die jährliche Rate von bedeutenden kardiovaskulären Ereignissen um 20 % gesenkt werden [3, 4, 5]. Vor dem Hintergrund der Feststellung der maßgeblichen Zulassungsbehörde (EMA) zur Validität des Endpunkts sowie dieser unterstützenden Evidenz, ist fraglich inwiefern die Forderung des IQWiG nach weiterer Validierung im vorliegenden Fall notwendig</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist.</p> <p>Literatur:</p> <p>[1] EPAR European Medicines Agency. Lojuxta: European public assessment report [online]. 30.05.2013 [Zugriff: 1.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf</p> <p>[2] EMA/CHMP 2010: Guideline on Lipid Lowering agents EMA/CPMP/3020/2003</p> <p>[3] 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.</p> <p>[4] 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0021757/ (fulltext)</p> <p>[5] CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU), University Oxford, Webseite, Zugriff 1.10.2015, (http://www.ctsu.ox.ac.uk/research/meta-trials/ctt/ctt-website) (fulltext)</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Häufigkeit der LDL-Apherese</p> <p>Gemäß dem letzten Beschluss vom 05.06.2014 ist der G-BA explizit nicht den Hinweisen aus dem Stellungnahmeverfahren gefolgt. Diese lauteten seitens des vfa wie folgt:</p> <p>„Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist die LDL-Apherese als „ultima ratio“ laut G-BA angezeigt. Diese erfolgt den Angaben des G-BA folgend wöchentlich oder 14-täglich. Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist darüber hinaus möglich. Nach Auffassung des vfa sind die LDL-Apheresen in ihrer Häufigkeit abhängig von der jeweiligen Hyperlipidämie der Patienten, so dass sich durchaus Patientenkategorien mit einer höheren Häufigkeit in der realen Versorgung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ausfindig machen lassen, in welchen sogar mehrmals innerhalb einer Woche LDL-Apheresen indiziert sind. Der vfa möchte deshalb eine Überprüfung der Festsetzung des G-BA hinsichtlich der Apheresehäufigkeiten erbeten.“</p> <p>Eine Begründung, warum der G-BA die eingebrachten zur realen Häufigkeit der LDL-Apherese nicht berücksichtigt hat, ist nicht nachvollziehbar, da weder die eingegangenen Stellungnahmen</p>	<p>Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH²³ stellt 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.</p>

²³ Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
noch ihre Würdigung veröffentlicht wurden (siehe unten).	
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren (hier zu Lomitapid) nicht möglich ist. <u>Die zusammenfassende Dokumentation wurde auch nach mehr als einem Jahr nach der Beschlussfassung (05.06.2014) immer noch nicht veröffentlicht.</u> Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen</p>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen undc) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“ <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

keine Literaturangaben

5.6 Stellungnahme der D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Datum	06. Oktober 2015
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta®
Stellungnahme von	<p>Ulrich Laufs Klinik für Innere Medizin III; Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; 66421 Homburg / Saar</p> <p>Winfried März Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz und Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Rheumatologie, Endokrinologie und Diabetologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg</p> <p>Thomas Meinertz Klinikum Stephansplatz, Alte Oberpostdirektion, Stephansplatz 3, 20354 Hamburg</p> <p>für die</p> <p>D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Geschäftsstelle: Schulterblatt 120, 20357 Hamburg Telefon: +49 - 40 - 507 113 -42 / -0</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kausale Bedeutung des LDL-Cholesterin für die Pathogenese der Atherosklerose</p> <p>Hintergrund</p> <p>In der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid gemäß §35a SGB V vom 10. September 2015 führt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an, der Hersteller von Lomitapid (Aegerion Pharmaceuticals, Cambridge MA, USA) habe für den Endpunkt LDL-Cholesterin nicht nachgewiesen, dass dessen Senkung „in der vorliegenden Konstellation“ einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstelle; die „Validität des Endpunktes LDL-C“ sei „unklar“.</p> <p>Es fehle 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 führe. Der Hersteller von Lomitapid habe „nicht nachgewiesen, dass eine Senkung (des LDL-Cholesterins) in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion“ darstelle.</p>	

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme</p> <p>Validität im Blut messbarer Kenngrößen als Surrogate für klinische Endpunkte</p> <p>Grundsätzlich können im Blut messbare biologische Marker den Verlauf von Erkrankungen darstellen. Im Blut zirkulierende Proteine sind in einer Vielzahl von Therapiesituationen die Zielstruktur für die klinische Wirkung von Pharmazeutika. [1, 2] Folgerichtig anerkennt der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beschlüssen über die Änderung der Arzneimittelrichtlinien zum Einsatz von Telaprevir [3], Boceprevir [4], Simeprevir [5] und Sofosbuvir [6] die Hepatitis C-Viruslast als Surrogat für Heilung einer HCV-Infektion.</p> <p>Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin</p> <p>Dem IQWiG erscheint die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in einer „vorliegenden Konstellation (lipidsenkende Vor- und Begleitbehandlung, Ausgangswerte vor Lomitapidbehandlung)“ „unklar“, stellt die Validität dieses Endpunkts jedoch grundsätzlich nicht (mehr [7]) in Frage. Völlig unabhängig davon, ob diese Bewertung tatsächlich zutrifft, begäbe sich das Institut auch mit allgemeinen Einwendungen gegen die Validität des Endpunkts LDL-Cholesterin in sonderlichem Widerspruch zum breiten internationalen Konsens von Fachgesellschaften und Behörden. Denn an der unmittelbaren, kausalen Beziehung zwischen der Konzentration des LDL-Cholesterins und dem künftigen Eintritt schwerer, auch letaler kardiovaskulärer Ereignisse bestehen keine begründbaren Zweifel.</p>	<p>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 Surrogat-endpunkt und weist daraufhin, dass die Erhebung von Daten zur kardiovaskulären Ereignissen eine Auflage zur Zulassung von Lomitapid sei.</p> <p><i>[Zitat aus IQWiG-NB, S. 16 f]</i></p>

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Amerikanische Zulassungsbehörde <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) sowie dessen <i>Center for Food Safety and Applied Nutrition</i> sehen das LDL-Cholesterin als valides Surrogat für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulären Ereignissen an. [8-10]</p> <p>Die den Standards des <i>Institute of Medicine</i> [11] folgende nordamerikanische „Leitlinie zur Absenkung kardiovaskulären Risikos durch Behandlung des Cholesterins“ [12] folgert hierzu: „These studies [...] establish a central, <u>causal</u> role of atherogenic cholesterol-containing lipoprotein particles, particularly LDL, in the genesis of coronary heart disease and atherosclerotic cardiovascular disease“.</p> <p>Die ursächliche Verbindung von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen wird gestützt durch die Kohärenz von Befunden aus den folgenden unabhängigen Forschungsbereichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) die Gesamtheit der experimentellen Untersuchungen zur molekularen und zellulären Pathogenese der Atherosklerose seit Rudolph Virchow im 19. Jahrhundert [13]; 2) die Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Kohortenstudien [14-16]; 3) die multipel nachgewiesenen Beziehungen zwischen monogenen (familiäre Hypercholesterinämie) [17-20], und polygenen (polygene Hypercholesterinämie) [21] Effektoren des LDL-Cholesterins und künftigen kardiovaskulären Ereignissen; 4) die Ergebnisse von Interventionsstudien zur Cholesterin- 	

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>senkung mit Hemmstoffen der HMG-CoA-Reduktase (Statine) [22, 23]</p> <p>5) und die Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen durch Maßnahmen, die nicht auf einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruhen.[15, 24]</p> <p>Einen überzeugenden Beweis für die ursächliche Rolle der LDL bei der Entstehung von Atherosklerose liefert die familiäre Hypercholesterinämie, eine angeborene Störung im Stoffwechsel der LDL. Bei den Betroffenen ist, zumeist aufgrund von Defekten des LDL-Rezeptors, der Abbau der LDL gestört, es entwickelt sich auch dann frühzeitig eine Atherosklerose, auch wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen.[17-20]</p> <p>Bei unbehandelten Patienten mit der homozygoten Ausprägung der familiären Hypercholesterinämie treten die ersten kardiovaskulären Ereignisse in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf. Todesfälle in der frühen Kindheit sind berichtet. Patienten mit besonders schweren Defekten des LDL-Rezeptors überleben selten das zweite Lebensjahrzehnt. [19, 25-28]</p> <p>Aktuelle Studien zu polygenen Effektoren des LDL-Cholesterins bestätigen dessen ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen auch für niedrigere Konzentrationen des LDL-Cholesterins; sie bedienen sich der Strategie der Mendelschen Randomisierung. [29, 30] Genetische Varianten, die die Konzentration des LDL-Cholesterins beeinflussen, korrelieren in erwartetem Ausmaß direkt mit dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. [21, 31-33] Genetisch bedingt niedriges LDL-Cholesterin (als Folge von Mutationen des Enzyms Proprotein</p>	

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ist andererseits mit einer im Vergleich zur der allgemeinen Bevölkerung deutlich niedrigeren Ereignisrate assoziiert.[34]</p> <p>In Interventionsstudien geht die Senkung des LDL-Cholesterins mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern mit einer verminderten Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse einher. [22, 35, 36] Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists´ (CCT) Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-Cholesterins um 1,0 mmol/L (etwa 39 mg/dL) zu einer Absenkung klinischer Endpunkte wie Gesamtmortalität (um 12 Prozent), Koronarmortalität (um 19 Prozent) und nicht-tödliche Herzinfarkte (um 22 Prozent) führt. [22] Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Ausgangs-Cholesterins und der absoluten Absenkung des LDL-Cholesterins mit der absoluten Zahl reduzierter kardiovaskulärer Ereignisse. Daher profitieren insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie von einer LDL-Cholesterin Senkung. Die klinischen Effekte der Absenkung des LDL-Cholesterins ohne Statine sind mit den Effekten der Statintherapie konsistent.[15, 24, 37] Eine aktuelle Meta-Analyse auf der Grundlage von 40.000 individuellen Datensätzen von Boekholdt et al.[38] ergänzt diese Befunde um die wichtige Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Absenkung des LDL-Cholesterins und Risiko auch für Konzentrationen deutlich unter 70 mg/dl, dem derzeit akzeptierten niedrigsten Therapieziel, valide ist.</p> <p>Die vor einem Jahrzehnt vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen formulierte Aussage „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung</p>	

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren“ [7] ist damit als wissenschaftlich überholt zu betrachten. [36] Analog zu der Hepatitis-C-Viruslast handelt es sich bei LDL-C um ein kausales Therapieziel zur Verhinderung atherosklerotischer Erkrankungen (Herzinfarkt, Tod).</p> <p>LDL-Cholesterin als Surrogatparameter bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</p> <p>In seiner Nutzenbewertung argumentiert das IQWiG, der Hersteller von Lomitapid habe den Nachweis nicht erbringen können, 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“ führe. Der Hersteller habe ferner nicht nachgewiesen, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt.</p> <p>Es ist belegt und plausibel, dass die Wirksamkeit von Lomitapid durch eine parallele Behandlung mit LDL-Apherese nicht beeinflusst wird. [39] Gerade bei homozygoter FH besteht eine Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und klinischem Phänotyp. Unabhängig vom zugrunde liegenden genetischen Defekt hängt die klinische Schwere der Erkrankung von der funktionellen Restaktivität der LDL-Rezeptoren ab. Sie kann auf der Grundlage funktioneller Untersuchungen an kultivierten Fibroblasten der Patienten in „negativ“ (kleiner 2 Prozent Restaktivität) und „defizient“ (2 bis 25 Prozent Restaktivität) eingeteilt werden.[40] Bei</p>	

Stellungnehmer: Ulrich Laufs, Winfried März und Thomas Meinertz für die D-A-CH-Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>völligem Fehlen einer residualen Funktion von LDL-R („negativ“) ist das LDL-Cholesterin höher und die Prognose der Patienten schlechter als bei erhaltener Restfunktion („defizient“). [25, 41, 42] Es ist bekannt, dass die Senkung des LDL-Cholesterins auch bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zur Reduktion der Sterblichkeit führt. [27]</p> <p>Die Argumentation des IQWiG impliziert, dass für die Zuerkennung eines Zusatznutzens unter anderem der Nachweis zu führen sei, dass die Anwendung Lomitapid als Ergänzung zu anderen therapeutischen Maßnahmen die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse, etwa in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie, reduziert. Diese Forderung ist vor dem Hintergrund der aktuellen Kenntnisse über die homozygote familiäre Hypercholesterinämie unethisch und unbillig. Ihre Umsetzung käme einem Eingriff in das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG gleich. Denn aufgrund der erdrückenden klinischen und biologischen Evidenz für die kausale Rolle der LDL bei der Entwicklung der Atherosklerose im allgemeinen und der klinischen Schwere der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie verbietet sich ein Vergleich von Lomitapid und Placebo <i>a priori</i>. Die bekanntermaßen geringe Prävalenzrate der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie hat zur Folge, dass eine solche Untersuchung offensichtlich viele Jahre in Anspruch nehmen würde. Den Umständen nach ist daher damit zu rechnen, dass in dieser Zeitspanne vielen Patienten die Behandlung mit Lomitapid vorenthalten sein wird, mit fatalen Folgen. Die Beurteilung des Wirkstoffs Lomitapid durch das IQWiG steht damit den Interessen Betroffener in Bezug auf ihre Gesundheit und ihr Überleben schon alleine aus diesen Gründen in unannehmbare Weise entgegen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Wehling M (2008): Translational medicine: science or wishful thinking? Journal of translational medicine; 6:31.
2. Wehling M (2006): Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? European journal of clinical pharmacology; 62(2):91-5.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 - Simeprevir.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): 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 - Sofosbuvir.
7. IQWiG (2005): Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin (Auftrag GA05-01, Version 1.0, Stand 15.08.2005). [Zugriff: 30.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Nutzenbewertung_der_Statine_unter_besonderer_Beruecksichtigung_von_Atorvastatin_.pdf.
8. Rasnake CM, Trumbo PR, Heinonen TM (2008): Surrogate endpoints and emerging surrogate endpoints for risk reduction of cardiovascular disease. Nutr Rev; 66(2):76-81.
9. Mitka M (2009): Amid lingering questions, FDA reprieves LDL cholesterol-lowering medication. JAMA; 301(8):813-5.
10. FDA (2009): Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). [Zugriff: 30.09.2015]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079524.htm>.
11. Institute of Medicine (U.S.) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, R G (2011): Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Stand: 2011 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/International/IOM_CPG_lang_2_011.pdf.
12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. (2013): 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation;

13. Virchow R (1856): Der atheromatöse Prozess der Arterien. Wiener Medizinische Wochenschrift; 52:825-7.
14. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM (1971): Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med; 74(1):1-12.
15. Law MR, Wald NJ, Thompson SG (1994): By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. BMJ; 308:367-73.
16. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. (2007): Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet; 370(9602):1829-39.
17. Brown MS, Goldstein JL (1986): A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science; 232:34-47.
18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): 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; 34(45):3478-90a.
19. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): 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; 35(32):2146-57.
20. Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014): Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. Deutsches Arzteblatt international; 111(31-32):523-9.
21. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. (2012): Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet; 380(9841):572-80.
22. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet; 366(9493):1267-78.
23. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. (2015): Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet; 385(9976):1397-405.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. (2015): Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med; 372(25):2387-97.
25. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. (2008): Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol; 102(11):1438-43.
26. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. (2011): Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. The Journal of pediatrics; 158(1):167.

27. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. (2011): Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*; 124(20):2202-7.
28. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A (2012): Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*; 379(9823):1330.
29. Davey Smith G, Ebrahim S (2003): 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*; 32(1):1-22.
30. Little J, Khoury MJ (2003): Mendelian randomisation: a new spin or real progress? *Lancet*; 362(9388):930-1.
31. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. (2012): Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*; 60(25):2631-9.
32. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, et al. (2014): Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*; 371(22):2072-82.
33. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD (2015): Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*; 65(15):1552-61.
34. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH (2006): Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New Engl J Med*; 354:1264-72.
35. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003): Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 326(7404):1423.
36. Genser B, März W (2006): Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis. *Clin Res Cardiol:im Druck*.
37. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. (1990): Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of Hyperlipidemias. *N Engl J Med*; 323:946-55.
38. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. (2014): Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*; 64(5):485-94.
39. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, Theron H, Marais AD, et al. (2015): The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis*; 240(2):408-14.
40. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS (2001): Familial Hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edition). Orlando: McGraw Hill Book Co.; 2863-913.
41. Moorjani S, Roy M, Torres A, Betard C, Gagne C, Lambert M, et al. (1993): Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*; 341(8856):1303-6.

42. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalu AB, Noto D, Fasano T, et al. (2013): Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*; 227(2):342-8.

5.7 Stellungnahme Dr. med. Anja Vogt

Datum	05. Oktober 2015
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta®
Stellungnahme von	Dr. med. Anja Vogt Klinikum der Universität München Medizinische Klinik und Poliklinik IV Ziemssenstr. 1 80336 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG hat aus fachärztlicher, insbesondere lipidologischer, Sicht mehrere Schwachstellen. Einleitend möchte ich betonen, daß es gänzlich unverständlich ist, daß politische Gremien – im Gegensatz zu allen wissenschaftlichen Ergebnissen, Studiendaten und internationalen Leitlinien – immer noch nicht erkennen, daß hohes LDL-Cholesterin ursächlich für kardiovaskuläre Krankheiten und die Senkung hoher LDL-Cholesterin-Werte protektiv ist. Diese Zeiten sind lange vorbei und wir sollten uns mit diesem Thema nicht mehr aufhalten müssen.</p>	
<p>Ich habe nach Diskussion der Nutzenbewertung mit Aegerion, der herstellenden Firma von Lomitapid, die Originalauswertungen der Studie 005 zur Verfügung gestellt bekommen. Die Unterlagen umfassen die ausformulierten Patienten-Charakteristika mit Angaben zur medikamentösen Therapie und zur Lipoprotein-Apherese. Auf diese Daten beziehe ich mich im Folgenden.</p>	
<p>IQWiG-Bericht Seite 16</p> <p>„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.“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Dies stimmt und ist damit zu begründen, daß jeder Behandler maximal bemüht ist, seine Hochrisiko-Patienten, die von homozygoter Familiäre</p>	<p>Es ist zweifelhaft, ob die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ wurde. 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 den weiteren Informationen der Studie geht nicht hervor, dass nur Patienten mit maximaler und optimierter Therapie in die Studie eingeschlossen</p>

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypercholesterinämie betroffen sind, individuell maximal zu therapieren. Die Studie sollte nicht die maximale medikamentöse lipidsenkende Therapie mit den bisher zur Verfügung stehenden Medikamenten evaluieren.</p>	<p>werden durften. Darüber hinaus fehlte eine differenzierte Darstellung der Vorbehandlung für die potenziell relevanten Patienten mit LDL-Apherese. Es findet sich im Dossier allerdings, ohne Dokumentation von Gründen, die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten.</p>
<p>IQWiG-Bericht Seite 18</p> <p>„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.“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Die LDL-C-Last bei hoFH zu beweisen, ist nicht mehr erforderlich. Ob bei so hohen Ausgangswerten wie bei der hoFH der mittlere Wert um 30 oder 70 mg/dl höher oder niedriger liegt, ist nicht so entscheidend. Der Wert liegt in allen Fällen weit über dem Zielwert. Auch diese Fragestellung (die wissenschaftlich gesehen keine mehr ist) sollte und konnte die Studie 005 nicht untersuchen. Zu bedenken ist bei der Forderung auch, daß den Patienten nicht zuzumuten ist, zusätzlich zu den Apherese-Terminen auch noch alle zwei Tage ins Apherese-Zentrum für eine Blutabnahme zu kommen. Dies wäre für viele Patienten ein Grund, nicht</p>	<p>Die Bestimmung des primären Endpunkts der Studie, nämlich der LDL-C Senkung, ist verzerrt. Die Messung erfolgte jeweils direkt vor der LDL-Apheresebehandlung der Patienten. Das Ergebnis ist für die Beurteilung der mittleren LDL-C Konzentration nicht geeignet, da die LDL-C Werte direkt nach der LDL-Apheresebehandlung sprunghaft sinken und danach im Verlauf mehrerer Tage, ggf. bis zum Zeitpunkt einer weiteren Apheresebehandlung kontinuierlich ansteigen (sog. Cholesterin-Rebound). Wie stark das LDL-C dabei ansteigt, ist patientenindividuell unterschiedlich. Für eine näherungsweise Bestimmung des vorliegenden LDL-C Niveaus sind daher mehrere Erhebungen des LDL-C Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Apheresen notwendig, mindestens aber eine weitere Erhebung direkt nach Durchführung der Apherese.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zur Studie 005 vorgelegt, welche das IQWiG bewertet hat (Addendum zum Auftrag A15-23). Diese lassen vermuten, dass Lomitapid bei Patienten, die mit einer LDL-Apherese behandelt werden, das LDL-C kurzfristig relativ zum Ausgangswert senkt. Diese Senkung des LDL-C konnte nur für Woche 26 der Studie 005 gezeigt werden; eine anhaltende längerfristige Senkung des LDL-C, die vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung bedeutsam ist, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.</p>

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
an einer Studie teilzunehmen.	Das Ausmaß, in dem das LDL-C gesenkt wurde lässt sich allerdings aufgrund der oben geschilderten unzureichenden Messung des LDL-C nicht quantifizieren. Insbesondere ist eine Bestimmung der LDL-Last nach wie vor nicht möglich.
IQWiG-Bericht Seite 18 „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.“ und IQWiG-Bericht Seite 19 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	

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>% 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.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Statine 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).</p> <p>Kommentar:</p> <p>Nach Durchsicht der einzelnen Patienten-Berichten kann bestätigt werden, daß die Forderung nach maximal möglicher medikamentöser lipidsenkender Therapie vor Einschluß in die Studie bei den Teilnehmern höchstwahrscheinlich erfüllt war.</p> <p>Die Angabe des pU, daß die 29 hoFH-Patienten maximal therapiert waren, ist nachvollziehbar. Dabei ist die Formulierung maximal mögliche Therapie vorzuziehen, da es individuell sehr verschieden ist, welche Dosen und Kombinationen von den Betroffenen toleriert werden - von keinerlei Medikation bis zu Dreifach-Kombinationen. Dies zeigen die Patienten-Berichte: 2 Patienten haben keine Medikation. Auch wenn kein Grund angegeben ist, kann man davon ausgehen, daß die medikamentöse lipidsenkende Therapie nicht bisher versäumt wurde sondern daß keine Therapie dauerhaft möglich ist (der Grund ist irrelevant für weitere ärztliche Therapie-Entscheidungen). Die Charakterisierung dieser beiden Teilnehmer läßt vermuten, daß sie jegliche Therapie nicht vertragen; auch eine psychische Komponente ist bei diesen Hochrisiko-Patienten nicht auszuschließen. Einer der beiden Teilnehmer hat auf</p>	<p>Es ist zweifelhaft, ob die Patienten der Studie 005 vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine individuell maximal lipidsenkende Therapie erhalten haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die Begleitbehandlung vor Beginn der Run-in-Phase „optimiert“ wurde. 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 den weiteren Informationen der Studie geht nicht 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. Es findet sich im Dossier allerdings, ohne Dokumentation von Gründen, die Information, dass 2 der Apherese-Patienten (20 %) gar keine lipidsenkenden Medikamente erhielten.</p>

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lomitapid 5 mg hervorragend angesprochen (LDL-C-Senkung von 305 mg/dl auf 131 mg/dl) und hat die Therapie dennoch wegen moderater gastrointestinaler Beschwerden abgesetzt.</p> <p>Der Effekt von Lomitapid ist bei dem zweiten Teilnehmer, der bei Studienbeginn keine medikamentöse lipidsenkende Therapie erhalten hat, höchst eindrucksvoll: LDL-C ist unter 60 mg Lomitapid von 388 mg/dl auf 82 mg/dl gesunken. Ein so niedriger Wert wurde auch unter der maximalen Therapie mit bisher verfügbaren Präparaten nicht erreicht.</p> <p>Bei Studienbeginn hatten 4 Teilnehmer ein LDL-C zwischen 152 und 181 mg/dl, 7 zwischen 216 und 280 mg/dl, 8 zwischen 305 und 396 mg/dl, 8 zwischen 408 und 477 mg/dl und 2 von 500 und 565 mg/dl.</p> <p>9 Patienten waren mit Atorvastatin 80 mg und 11 Patienten mit Rosuvastatin 40, also den höchsten zugelassenen Dosen der beiden potentesten Statine, behandelt. 80 % dieser Patienten hatten zusätzlich Ezetrol, so daß also 55 % der 29 Teilnehmer und 59 % der medikamentös Behandelten nicht nur maximal möglich sondern effektiv maximal therapiert waren.</p> <p>Ein Patient hatte das Doppelte der zugelassenen Dosis von Simvastatin, nämlich 160 mg. Auch dies zeigt, daß die Behandler sich bemühen, die maximal mögliche Therapie zu finden – individuell und auch mit unüblichen Maßnahmen. Etwas anderes ist auch nicht zu erwarten, da weltweit die Voraussetzung für den Beginn der Lipoprotein-Apherese die maximal mögliche medikamentöse Therapie ist – dies ist also auch für die Studie 005 vorzusetzen.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Anlaß für eine Therapie-Modifizierung, also hier die Kombination mit Lomitapid, ist nicht die nach Packungsbeilage maximal zugelassene Therapie sondern die individuell maximal mögliche Therapie.</p>	
<p>IQWiG-Bericht Seite 20 „Zur Frequenz der LDL-Apheresebehandlungen in der Studie 005 hat der pU keine Angaben gemacht.“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Aus den Patienten-Berichten ist zu entnehmen, daß von den 18 mit Lipoprotein-Apherese behandelten Studien-Teilnehmern 4 (22,2 %) wöchentlich, 12 (66,6 %) alle zwei Wochen und jeweils 1 (5,5 %) alle vier bzw sechs Wochen therapiert werden. 11 Teilnehmer werden nicht mit Lipoprotein-Apherese therapiert.</p> <p>Diese Zahlen zeigen einerseits die Realität der unterschiedlichen Verfügbarkeit der Lipoprotein-Apherese in den Ländern. Andererseits spiegeln die Zahlen die Versorgungswirklichkeit wider, die ein weites Feld von Schwierigkeiten der Erstattung/Finanzierung, über Erreichbarkeit eines Apherese-Zentrums bis hin zu individueller Akzeptanz der zeit-aufwendigen Therapie-Form umfaßt. In Deutschland werden die Patien-</p>	<p>Darüber hinaus scheint die LDL-Apherese-Frequenz der Patienten der Studie suboptimal. Eine aktuelle Leitlinie zur HoFH²⁴ stellt 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 pharmazeutische Unternehmer 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 Aphe-</p>

²⁴ Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146-2157.

Stellungnehmer: Dr. Anja Vogt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten üblicherweise einmal pro Woche behandelt. In besonders schweren Fällen wird auch zweimal pro Woche angestrebt, um LDL-C möglichst weit zu senken, was für die Patienten doppelt so belastend ist.	resen in 4 Wochen, also in geringerem Umfang als in der Leitlinie empfohlen.
Schlußbemerkung Da für hoFH-Betroffene grundsätzlich ein LDL-C von < 100 mg/dl gefordert wird, sind die betreuenden Ärzte weltweit bemüht, ihre Patienten so gut wie möglich zu therapieren. Mit den bisher verfügbaren Medikamenten und auch unter Hinzunahme der Lipoprotein-Apherese ist dieses Ziel nur selten zu erreichen, wie auch die Studie 005 wieder zeigt. Die Kritik an der Studie 005 ist insofern relativ unerheblich. Selbst wenn eine ausführlichere Dokumentation mehr Informationen geliefert hätte, würde es nichts an der auch so offensichtlichen - und allgemein bekannten - Lage ändern: Patienten mit hoFH sind aktuell nicht ausreichend therapierbar. Erfreulicherweise wirkt Lomitapid additiv zu den anderen Medikamenten und der Effekt wird durch die Lipoprotein-Apherese nicht geschmälert. Mit Lomitapid haben wir endlich das erste Präparat, das unabhängig von der Funktion der LDL-Rezeptoren LDL-C signifikant senkt. Für diese kleine Gruppe von schwerstbetroffenen FH-Patienten benötigen wir diese Therapie-Option dringend.	
Ich bitte darum, zur Anhörung am 27. Oktober 2015 eingeladen zu werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Keine Literaturangaben

5.8 Stellungnahme der CholCo e. V.

Die nachstehenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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

Datum	25. September 2015
Stellungnahme zu	Lomitapid
Stellungnahme von	Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich bitte darum, dass die Patientenorganisation zur Anhörung eingeladen wird und sie über allen kommenden Anhörungen zum Thema schwerwiegende Fettstoffwechselstörung informiert wird, damit wir die Sicht der Patienten darlegen können.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

2

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich wende mich in meiner Eigenschaft als Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V. an Sie. CholCo e.V. ist die deutsche Patientenorganisation für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) und anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen. Unsere Organisation setzt sich für die Belange der Betroffenen in medizinischen Fachkreisen sowie bei politischen Entscheidungsträgern ein und vertritt die Patienteninteressen auch gegenüber Kostenträgern. Unser Ziel ist die Sicherstellung einer optimalen medizinischen Versorgung der Menschen, die unter verschiedenen Formen von FH leiden. Dazu gehören auch Patienten, die an der besonders seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) erkrankt sind.</p> <p>Die HoFH führt bei den Betroffenen zu extrem erhöhten LDL-Cholesterinwerten im Blut. Die LDL-Werte dieser Patienten können bei über 500 mg/dl bis zu über 1000 mg/dl liegen - nach internationalen Leitlinien sollten die Werte unter 100 mg/dl liegen! Derart hohe Werte stehen in direktem Zusammenhang mit einem bereits nach der Geburt einsetzenden Arterioskleroseprozess. Unbehandelt entwickeln Betroffene nicht selten vor ihrem 18. Geburtstag</p>	

3

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen oder mehrere Herzinfarkte oder Schlaganfälle.</p> <p>Das Gros der Patienten schafft es trotz Kombinationstherapie aus verschiedenen blutfettensenkenden Medikamenten und Apherese nicht, in einen Bereich derart niedriger LDL-Cholesterinwerte zu kommen, dass diese für sie kein großes Risiko mehr darstellen. Das Risiko von HoFH-Patienten für eine frühe Invalidität oder den Tod ist extrem hoch. Deswegen setzen wir sehr große Hoffnung in die neuen Medikamenten-Entwicklungen.</p> <p>Wir haben jetzt von unserem wissenschaftlichen Beirat erfahren, dass das IQWiG Lomitapid, das für die wenigen Schwerstbetroffenen entwickelt wurde, nicht als wirksames Medikament anerkannt hat, weil es keinen Zusatznutzen erkennen konnte.</p> <p>Diese Entscheidung ist für uns unverständlich und niederschmetternd. Wir hören so oft schreckliche Erfahrungsberichte von Betroffenen oder deren hinterbliebenen Angehörigen und wissen also nicht nur aus eigener Erfahrung, wie dramatisch diese Krankheit verlaufen kann. Auch Sie kennen sicher die Berichte von Kindern, die vor dem ersten Geburtstag oder beim Sport mit acht Jahren plötzlich an einem Herzinfarkt gestorben sind; oder dem Familienvater, der mit 35 Jahren stirbt und kleine Kinder hinterläßt. Das ist die Realität, mit der wir als Betroffene und als Mitglieder der Patientenorganisation jeden Tag umgehen müssen.</p>	

4

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Und dann gibt es Medikament und wir sollen dies nicht erhalten können?</p> <p>Wir wissen, wie wichtig es ist, dass neue Medikamente sehr gut geprüft sind und dass nicht alle neuen Entwicklungen für Patienten sinnvoll sind. Aber wir wissen auch, daß es extrem schwierig ist, bei einer so seltenen Krankheit die Anforderungen an Studien zu erfüllen und dass deswegen andere Maßstäbe angelegt werden müssen. Natürlich sind wir an allererster Stelle an einem Zusatznutzen und an maximaler Sicherheit von Medikamenten interessiert. Aber es gibt Umstände, da kann man nicht 5 oder 20 Jahre warten, bis es vielleicht solche Studien gibt – bis dahin sind zu viele Betroffene gestorben.</p> <p>CholCo e.V. hat die große Hoffnung, dass der Einsatz von Lomitapid einen großen Gewinn für HoFH- Patienten darstellen kann. Für diese Personengruppe bedeutet die Verfügbarkeit dringend erwarteter neuer, potenter Arzneimittel die Reduzierung ihrer gesundheitlichen Höchstgefährdung.</p> <p>Wohlwissentlich, dass Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen kostenintensiv sind, besteht CholCo e.V. auf medizinischer Gleichbehandlung für die wenigen HoFH-Patienten im Vergleich zu Menschen, die an einer Volkskrankheit leiden. Das Leben eines FH-Patienten ist als gleichwertig anzusehen wie das eines Patienten mit einer „gängigen“ Erkrankung.</p>	

5

Stellungnehmer: Michaela Wolf, Vorsitzende der Patientenorganisation CholCo e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deshalb bitten wir Sie, sich dafür einzusetzen, dass FH-Patienten in Deutschland künftig die Chance der zusätzlichen Therapie und so der besseren Behandlung erhalten können, um schwere Herz-Kreislauf-Ereignisse zu vermeiden. Bitte helfen Sie, dass Lomitapid in Deutschland verfügbar bleibt und die Kosten dafür von den Krankenkassen übernommen werden.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen, Michaela Wolf</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lomitapid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Oktober 2015
von 10.02 Uhr bis 12.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Aegerion Pharmaceuticals GmbH:

Frau Casse
Herr Dr. Ruffer
Frau Dr. Helk
Herr Dr. Sumeray
Frau Bentin (Dolmetscherin)
Herr Grauer (Dolmetscher)

Angemeldete Teilnehmer der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Frau Dr. Art
Herr Dr. Dippel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Amgen GmbH:

Herr Dr. Fraass
Herr Dr. Michailov

Angemeldeter Facharzt für Endokrinologie und Diabetologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:

Herr Prof. Dr. Beil

Angemeldeter Teilnehmer für DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:

Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Fachärztin für Stoffwechsel und Lipidapherese an der LMU Klinikum der Universität München:

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch
Frau Rezvani

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für den Wirkstoff Lomitapid. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Sie alle kennen, zu der Sie Stellung genommen haben. Ich muss der guten Ordnung halber feststellen, wer eine Stellungnahme abgegeben hat: der pharmazeutische Unternehmer, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, Herr Professor Dr. Beil vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Frau Dr. Vogt, Leiterin der Stoffwechselambulanz der LMU München, die DACH – Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., die Patientenorganisation CholCo, Sanofi Deutschland GmbH sowie Amgen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung – ich muss das für das Protokoll feststellen – zunächst Frau Casse, Herrn Dr. Ruffer, Frau Dr. Helk und Herrn Dr. Sumeray von Aegerion sowie als deren Dolmetscher Frau Bentin und Herrn Grauer, des Weiteren Frau Dr. Art und Herrn Dr. Dippel vom Sanofi, Herrn Dr. Fraass und Herrn Dr. Michailov von Amgen, Herrn Professor Dr. Beil vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herrn Professor Dr. März von der Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Frau Dr. Vogt von der LMU sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Rezvani vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich weise wie üblich darauf hin, dass wir bei der heutigen Anhörung Wortprotokoll führen. Deshalb die ganz herzliche Bitte, jeweils die Mikrofone zu benutzen und das entsendende Unternehmen oder die entsendende Institution zu nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Wir werden uns heute neben inhaltlichen Fragestellungen, die einzelne Teile des Dossiers und die Dossierbewertung betreffen, zunächst einmal grundsätzlich mit der Frage auseinandersetzen müssen, inwieweit und unter welchen Konditionen das LDL-Cholesterin und die LDL-Cholesterin-Senkung als Surrogatparameter als belastbares Bewertungskriterium einer Bewertung zugrunde gelegt werden können. Sie wissen alle, dass es ein BSG-Urteil vom 1. März 2011 gibt, in dem das Bundessozialgericht zumindest mittelbar den Standpunkt des G-BA, dass eine LDL-C-Senkung nicht per se patientenrelevant sei, sondern allenfalls ein Surrogatparameter, der im Einzelfall einer Validierung bedarf, bevor er einer Bewertung zugrunde gelegt wird, für vertretbar hält. Die Frage, die sich für mich anschließt und die, glaube ich, auch sehr spannend zu diskutieren ist, lautet: Gilt das, was das Bundessozialgericht am 1. März 2011 judiziert hat, heute noch, oder gibt es möglicherweise belastbare wissenschaftliche Studien, die dem LDL-C heute eine andere Bewertung beimessen, insbesondere – das ist wirklich sehr spannend – in den Fällen der HoFH, wo man möglicherweise aus dem Cholesterinwert doch unmittelbare Rückschlüsse ziehen kann? Wenn man das bejahen würde, dann ist die sich anschließende Fragestellung, die, glaube ich, ganz wichtig ist: Was muss dann getan werden, um eine Validierung auf eine tragfähige Grundlage zu stellen? Damit will ich aber das, was der pharmazeutische Unternehmer vorträgt, in keiner Weise präjudizieren. Aber das wären Dinge, die mich persönlich sehr interessieren würden und, so glaube ich, auch für den Unterausschuss von allgemeinem Interesse wären.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wie es üblich ist, kurz und prägnant die Argumente, die zur Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, die sich mit der von mir angesprochenen Frage recht ausführlich beschäftigen und die auch andere Fragestellungen hinsichtlich der Verwertbarkeit von Studien betreffen, kurz darzustellen. Danach würden wir in die übliche muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte das übernehmen? – Frau Casse, bitte.

Frau Casse (Aegerion): Vielen Dank, Herr Hecken. Im Namen von Aegerion Pharmaceuticals bedanke ich mich für die Gelegenheit, zur Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Ich bin heute hier mit drei meiner Kollegen, die ich zunächst kurz vorstellen möchte. Dr. Mark Sumeray ist unser Chief Medical Officer. Dr. Ulrich Rüffer ist unser medizinischer Berater, und Dr. Helene Helk hat das Dossier verfasst.

Wir sind heute hier, um eine neue Behandlungsoption für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, abgekürzt HoFH, zu diskutieren. HoFH ist sehr selten. Es wird geschätzt, dass es ungefähr 100 diagnostizierte und behandelte HoFH-Patienten in Deutschland gibt. Sie entwickeln aufgrund der genetischen Störung schwere arteriosklerotische Gefäßveränderungen, in deren Folge immer Herzinfarkte und Schlaganfälle auftreten. Diese Komplikationen treten bei HoFH-Patienten schon im jungen Alter auf, da die extrem erhöhten LDL-Cholesterin-Konzentrationen bereits in utero vorliegen. Die durchschnittliche Lebenserwartung für einen unbehandelten Patienten liegt bei 20 Jahren.

Lomitapid ist ein neues Arzneimittel, das die Produktion des LDL-Cholesterins zu verhindern versucht. Insofern ist seine Wirkung beispiellos. Deswegen ist Lomitapid auch dann wirksam, wenn bei HoFH-Patienten keine oder nur eingeschränkte LDL-C-funktionelle Rezeptoren vorliegen.

Lomitapid wurde von der EMA im Juli 2013 unter „exceptional circumstances“, also außergewöhnlichen Bedingungen, zugelassen. Insofern hat die EMA anerkannt, dass es aufgrund der niedrigen Inzidenzkriterien nicht möglich war, die umfassende Evidenz hinsichtlich des Phase-III-Programms für den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit wie bei einer normalen Zulassung vorzulegen. Aegerion ist auch verpflichtet, nach Zulassung klinische Daten der mit Lomitapid behandelten Patienten zu sammeln, und hat ein weltweites nicht interventionelles Register initiiert. Die Ergebnisse des ersten Jahres dieses Registers wurden ebenfalls im Dossier dargestellt, um dem G-BA jegliche verfügbare Evidenz der Wirksamkeit und insbesondere der Sicherheit im klinischen Alltag vorzulegen. Das schon 2013 eingereichte Dossier war unvollständig, und Lomitapid wurde vom Markt genommen.

Nach Anfragen von Ärzten hat sich Aegerion entschlossen, bis zur abschließenden Beurteilung der laufenden Bewertung Patienten kostenlos mit Lomitapid zu versorgen. Derzeit werden sechs Patienten in Deutschland behandelt.

Wir sind dankbar, jetzt diese Möglichkeit für eine erneute Nutzenbewertung erhalten zu haben. Lomitapid ist die einzige Möglichkeit für manche HoFH-Patienten, die schon alle anderen therapeutischen Optionen ausgeschöpft haben. Wir sind sehr dankbar, mit Ihnen erneut darüber diskutieren zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Fragen? – Wer möchte? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe ein paar Fragen zu Ihrer Stellungnahme. Ich würde zunächst gerne zu dem Punkt, den Sie, Herr Hecken, in der Einführung erwähnt haben, zum LDL-Cholesterin, zwei, drei einleitende Sätze sagen und dann eine Nachfrage stellen.

Wie Herr Hecken richtig erwähnt hat, gibt es eine Beratung innerhalb des G-BA und eine Bewertung des IQWiG im Rahmen des Generalauftrages auch zu diesem Thema. Die Senkung des LDL-Cholesterins ist aus der vorhandenen Evidenz nicht als valider Surrogatendpunkt anzusehen. In Klammern: Diese Bewertung erfolgt nicht bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Das heißt, alle diese Bewertungen, sowohl die des BSG als auch die des G-BA als auch die des IQWiG, haben sich nicht auf diese Indikation bezogen.

Ich würde gerne einen Analogieschluss zur Diskussion um Surrogate in anderen Gebieten machen, zum Beispiel bei der Blutdrucksenkung. Man weiß, dass das Ausmaß der Blutdrucksenkung kein valides Surrogat für die Reduktion des Risikos von Herzinfarkt und Schlaganfall ist. Man weiß aber sehr wohl, dass eine Behandlung eines exzessiv erhöhten Blutdrucks das Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall durchaus reduziert. Ich glaube, es ist auch unstrittig, dass aufgrund der Konstellation, die Sie beschrieben haben – Arteriosklerose im frühen Lebensalter, erhöhte Mortalität bei nicht behandelter homozygoter familiärer Hypercholesterinämie –, die Behandlung als solche einen Nutzen hat. Ich glaube, das ist unstrittig bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie.

Die Frage, die sich hier aber stellt, ist, ob in einer Situation, wo eine Behandlung bereits durchgeführt wird, mit mehr oder weniger gutem Erfolg, die zusätzliche Senkung durch Lomitapid um ein bestimmtes Ausmaß einen Zusatznutzen erbringt. Das ist aber eine ganz andere Frage als die generelle Aussage, man sollte überhaupt behandeln.

Ich komme jetzt auf den Punkt: Was braucht man dann für eine Validierung? Was man eigentlich für eine Validierung benötigen würde, ist genau für die Situation, die Sie in Ihrem Dossier adressiert haben, nämlich die Ausschöpfung der medikamentösen Therapie sowie der LDL-Apherese – denn keine andere Fragestellung haben Sie in Ihrem Dossier behandelt. Sie haben nicht die Fragestellung behandelt ohne LDL-Apherese –, also eine kombinierte Therapie maximal medikamentös plus LDL-Apherese, ob dann eine zusätzliche Senkung des LDL-Cholesterins grundsätzlich zu einer Reduktion des Risikos für Herzinfarkt und gegebenenfalls auch der Gesamtmortalität führt.

Das kann man natürlich nicht beschränkt auf eine Substanzgruppe machen, von der man aus Endpunktstudien weiß, dass es positive Ergebnisse gibt, nämlich den Statinen. Das haben Sie aber im Wesentlichen gemacht. Sie haben ganz unabhängig davon, ob das in der richtigen Patientengruppe war, keine systematische Recherche dazu gemacht, welche Ergebnisse aus allen Wirkstoffgruppen, die man bisher kennt, zur Reduktion des LDL-Cholesterins führt, im Abgleich damit, was zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt, sondern Sie haben selektiv positive Ergebnisse herausgegriffen. Denken Sie an die Hormonersatztherapie, denken Sie an Torcetrapib: Die Zulassung wurde 2007 gestoppt, weil man trotz einer Senkung unter anderem des LDL-Cholesterins gesehen hat, dass es mit erhöhten Raten von kardiovaskulären Ereignissen und einer erhöhten Mortalität einhergegangen ist. Das heißt, es gibt mehrere Negativbeispiele in dem Sinne, dass eine Senkung des Cholesterins eben nicht zu einer Reduktion führt, sondern sogar zu einer Steigerung der kardiovaskulären Ereignisse. Ganz offensichtlich spielen also substanzspezifische Effekte eine Rolle. Das ist auch bei den Statinen ganz breit diskutiert worden.

Das heißt, wenn man – Ihnen bleibt hier nichts anderes übrig – eine Validierung außerhalb der eigentlichen Wirkstoffklasse von Lomitapid machen möchte – dazu gibt es noch keine Daten –, dann muss man selbstverständlich die gesamte Evidenz sichten, eine vollständige Recherche machen und nicht selektiv nur die positiven Ergebnisse – die vermeintlich positiven Ergebnisse – zu den Statinen sichten.

Meine Frage, die sich daran anschließt: Warum haben Sie keine systematische Recherche zur Cholesterinreduktion mit jeglicher medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Recht herzlichen Dank. Zuerst einmal möchte ich mich dafür entschuldigen, dass mein Deutsch nicht so gut ist, dass ich auf Deutsch zu Ihnen sprechen kann. Bitte erlauben Sie mir, dass ich Englisch spreche.

Ja, es stimmt, dass wir keine systematische Überprüfung der gesamten Evidenz gemacht haben, die zur Verfügung steht, hinsichtlich der behandlungsbezogenen LDL-C-Veränderungen und deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse. Aber lassen Sie mich dazu kurz vielleicht noch sagen, dass ich die gesamten positiven und negativen Evidenzen kurz besprechen möchte und wie wir denken, dass sie in Verbindung stehen zur Behandlung mit Lomitapid für Patienten, die an HoFH erkrankt sind.

Lassen sie mich zuerst etwas zur Rolle des LDL-Cholesterins sagen. Basierend auf den epidemiologischen Daten und dem pathologischen Verständnis, das wir hinsichtlich der Arteriosklerose haben, und auch der molekularbiologischen Informationen wissen wir, dass LDL-C eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose spielt. Wir haben auch genetische Evidenzen. Aufgrund dessen können wir sagen, dass die Krankheit HoFH das unglückliche Experiment der Natur ist, das zeigt, dass eine enge Beziehung besteht zwischen einer erhöhten LDL-C-Konzentration in utero und der Entwicklung von aggressiven frühzeitigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wir haben auch die Evidenzen, die auf einer randomisierten Mendelian-Studie beruhen, die zeigen, dass Patienten mit polymorphen Genen erhöht dazu neigen, eine LDL-C-Erkrankung zu haben.

Lassen Sie mich jetzt auf die behandlungsbezogenen Veränderungen von LDL-C zu sprechen kommen. Wie Sie gesagt haben, gibt es hier sehr viel Evidenz, unter anderem auch die Statin-Studie, die Sie angesprochen haben, die belegt, dass es durch einen Rückgang von LDL-C auch zu einem reduzierten Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen kommen kann. Aber es gibt eben nicht nur die Evidenz, die von dieser Statin-Studie entstanden ist, sondern auch Studien, die durchgeführt wurden zum Beispiel mit Fibraten, Niacin und der Bile-Acid-Sequestration und unter anderem auch durch Bypassoperationen, also nicht medikamentös behandelt. Dann gibt es noch die Studie IMPROVE-IT, die mit Ezetimib durchgeführt wurde, die belegt, dass Patienten, die mit Statinen und Ezetimib behandelt wurden, einen LDL-C-Rückgang um 7 Prozent erlebt haben, zehn Tage nach einem akuten Koronareignis.

Natürlich muss ich hier auch die Apherese ansprechen. Dabei handelt es sich um eine mechanische Filterung, eine Wäsche des Blutes. Auch das hat belegt, dass es positive Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Ereignisse hat.

Aber lassen Sie mich jetzt auf die Frage zu sprechen kommen, die gestellt wurde, hinsichtlich der Beziehungen einer Senkung des LDL-C-Wertes und der Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Ereignisse. Wir haben heute eine sehr große Bandbreite an Evidenz in diesem Bereich, dass die Reduzierung von LDL-C dazu führt, dass es einen Rückgang des Risikos an kardiovaskulären Ereignissen gibt. Da haben wir unter anderem die TNT-Studie, die mit Statinen durchgeführt wurde, sowie die IMPROVE-IT-Studie, die belegt hat, dass im Durchschnitt 95 mg/dl bis 75 mg/dl LDL-C dazu führen, dass es eine positive Auswirkung auf die Reduzierung des Risikos gibt. Im Allgemeinen belegt die Evidenz, dass ganz klar gesagt werden kann: Je niedriger der LDL-C-Wert ist, desto höher ist der Nutzen.

Lassen Sie mich jetzt auf die negativen Seiten zu sprechen kommen, die auch in Studien belegt wurden. Es stimmt, dass Medikamente, dass wirkstoffspezifische Auswirkungen eine Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Ereignisse haben. Das ist auch in Studien gezeigt worden, in Studien, die einen anderen Surrogatendpunkt genutzt haben als LDL-C, zum Beispiel HDL-C oder auch die Inhibitoren der Klasse CETP. Dort wurde ein Fall festgestellt, bei dem es sogar zu erhöhten Herz-Kreislauf-Ereignissen gekommen ist. Es stimmt also, dass ein Medikament auch unerwünschte Auswirkungen haben kann, die eventuell den Vorteil, der sich durch die Einnahme des Medikaments ergibt, ausgleichen oder sogar noch verschlimmern.

Lassen Sie mich noch einen letzten Punkt ansprechen hinsichtlich der Beziehungen von Lomitapid und der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine sehr seltene Krankheit, für die es nie möglich sein wird, eine klinische Studie durchzuführen, die groß genug sein wird, um wirklich zu zeigen, was der Nutzen für die Reduzierung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen ist. Wir befinden uns also in einer Situation, in der wir es mit Patienten zu tun haben, die an einer Krankheit leiden, bei der der Hauptgrund die erhöhten LDL-C-Werte sind, die nur sehr schwer zu kontrollieren sind. Aufgrund pharmakologischer Interventionen, zum Beispiel mit Statinen, aber auch mit Apherese, wird versucht, das Leiden dieser Patienten zu verbessern. Nichtsdestotrotz bleiben sehr häufig die LDL-C-Werte noch unakzeptabel hoch. Wir haben klinische Daten für Lomitapid, die zeigen, dass Lomitapid plus eine weitere Behandlung dazu führen, dass die LDL-C-Werte sehr stark reduziert werden. Die LDL-C-Werte sind das zentrale Problem bei dieser seltenen genetischen Erkrankung. Denn diesen Patienten geht es ansonsten, abgesehen davon, meist gut. Es liegt im Ermessen der Ärzte, zu entscheiden, wie sie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren und für diese Patienten nicht nur die Lebensdauer erhöhen, sondern auch die Lebensqualität verbessern, ohne dass für diese Patienten multiple Interventionen, unter anderem auch durch Operationen, erforderlich werden. LDL-C ist die Ursache dieser Krankheit. Wir haben jetzt eine neue Behandlungsmöglichkeit, die ihre Wirksamkeit belegt. Es ist das Hauptaugenmerk in der klinischen Praxis, für diese Patienten LDL-C zu reduzieren und so das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die Patienten zu reduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Replik auf die Frage von Herrn Kaiser. Ich glaube, hinsichtlich der Frage, ob und wann und unter welchen Umständen eine klinische Studie zu HoFH-Patienten machbar oder vielleicht sogar ethisch vertretbar wäre, brauchen wir nicht sehr intensiv zu diskutieren. – Herr Kaiser hatte um die Möglichkeit zu einer Nachfrage gebeten. Ich nehme an, er wird fragen, wieso Sie die Frage nicht beantwortet haben, wieso Sie in den Fällen, die er skizziert hat, nur selektiv Evidenz generiert haben. Denn Sie haben gerade von den Vorteilen, von den möglicherweise aus der Genetik ableitbaren Evidenzen gesprochen. Aber Herr Kaiser hatte ausdrücklich gesagt: Es gibt aus der Vergangenheit Fälle, in denen trotz der LDL-Cholesterin-Senkung signifikant und rele-

vant kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten sind. Sie haben in den Daten, die Sie vorgelegt haben, selektiv Literatur und Studien zitiert, ohne in die Breite zu gehen. – Herr Kaiser, ich will Ihnen aber nicht vorgreifen. Bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. – Ich sage einmal so: Das kann ich natürlich nachfragen. Sie haben versucht, das zu beantworten, indem Sie zumindest am Rande auf negative Ergebnisse eingegangen sind. Im Grunde genommen haben Sie etwas völlig Nachvollziehbares und auch Richtiges gesagt, nämlich: Weil es negative Ergebnisse zu einzelnen Substanzen gegeben hat, ist es möglich, dass einzelne Substanzen einen deletären Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse haben. Die Frage, die sich daran anschließt, ist: Aus welchen Gründen gehen Sie eigentlich davon aus, dass das für Lomitapid nicht zutrifft? Diese Daten haben Sie überhaupt nicht. Das heißt, es kann bei Lomitapid ganz genauso vorliegen. Ich darf die Fachinformation zitieren. Darin steht: Der Effekt von Lomitapid auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht bestimmt. – Sprich: Auch in der Fachinformation steht eindeutig: Es ist völlig unklar, welchen Effekt Lomitapid auf die kardiovaskuläre Morbidität hat. Das ist schlicht und einfach aus den Daten nicht ableitbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich glaube, vielleicht wäre es wichtig, hier noch einen Punkt anzusprechen, der hilfreich wäre. Aber lassen sie mich dazusagen, dass aufgrund des Fehlens von Daten, die sich auf die Ergebnisse hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse beziehen, man sagen muss, dass weder das Unternehmen noch irgendein Forscher auf der Grundlage von prospektiven randomisierten Daten belegen kann, ob die Behandlung von HoFH-Patienten jetzt zu einem positiven oder negativen Ergebnis hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse führt oder nicht. Das liegt daran, dass die Anzahl der Patienten einfach zu gering ist. Wir müssen also die Daten extrapolieren, basierend auf der Auswirkung, die das Medikament auf den LDL-C-Wert hat.

Eine weitere relevante Information, die aber auch nur am Rande mit der Frage zu tun hat, sondern sich eher auf das Medikament, auf den Wirkstoff selbst bezieht: Wir haben auch nicht ausreichend klinische Daten, die belegen würden, ob Lomitapid Auswirkungen auf die Behandlung von HoFH-Patienten hat, die kardiovaskuläre Ereignisse negativ beeinflussen würde, das heißt, die die positiven Auswirkungen entweder nivellieren oder sogar verschlechtern würde. Aber wir wissen, dass wir es mit einem Molekül zu tun haben, bei dem aufgrund der präklinischen Evidenz und der systemischen Bioverfügbarkeit, die niedrig ist, und auch der Toxikologie, die aus den präklinischen Evidenzen zur Verfügung steht, klar erkennen können, dass es ein Molekül ist, das sich vorhersagbar verhält.

Das heißt für diese Krankheit, wenn wir wirklich direkte Evidenzen haben möchten, die eine Auswirkung auf die kardiovaskulären Ereignisse haben, dann wäre es nicht vernünftig, überhaupt eine neue Behandlungsmöglichkeit für HoFH-Patienten einzuführen, da es einfach keine Daten zu den kardiovaskulären Ereignissen gibt. Wir sind der Meinung, dass dies nicht im Interesse der Patienten liegt. Denn diese Patienten brauchen eine Behandlung, durch die die LDL-C-Werte reduziert werden und dadurch auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte allerdings zu einem anderen Sachverhalt eine Frage stellen, eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer sagt in seiner Stellungnahme, dass letztendlich die herkömmlichen lipidsenkenden Therapien wie Statine oder auch Fibrate aufgrund des Pathomechanismus nicht geeignet sind für die Therapie dieser Erkrankung. Wir haben als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Gruppe 2, die das IQWiG mit aufgeführt hat, die maximal tolerierbare lipidsenkende Therapie bestimmt. Hier eine Frage an die Kliniker: Würde man in Deutschland Patienten, die diese Erkrankung haben, erst mal mit einer maximal tolerierbaren medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung behandeln, oder erhalten die alle eine LDL-Apherese?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern fühlt sich angesprochen? – Frau Dr. Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Man würde auf jeden Fall erst einmal die Präparate ausschöpfen, Statine, Ezetrol, gegebenenfalls auch die Anionenaustauschharze, die schon erwähnt worden sind, um zu sehen, wie der individuelle Patient anspricht, weil die Genetik so breit ist, dass man nicht vorhersagen kann, welcher Patient auf welches Präparat wie reagiert. Fibrate, die immer wieder erwähnt werden, sind sicher an letzter Stelle zu nennen. Das ist keine Therapie, die gegen LDL eingesetzt wird. Das wird immer zuerst gemacht, und das muss maximal ausgeschöpft sein. Das, denke ich, ist eine Schwierigkeit in der Definition, wenn man die Schriftstücke liest: Was ist die maximal mögliche Therapie? Bezieht sich das auf das, was im Beipackzettel steht? Was ist maximal zugelassen? In Wirklichkeit ist es das: Was verträgt der einzelne Patient individuell maximal? Das wird man immer an erster Stelle machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Professor Dr. Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Ich möchte das in der Hinsicht ergänzen, dass ich sage, wir wissen, dass es bei dieser Erkrankung zwei Grundrichtungen gibt. Einmal gibt es überhaupt keine verfügbaren LDL-Rezeptoren, bei denen eine medikamentöse Therapie in jedem Fall versagen wird, mit dem Resteffekt möglicherweise von Statinen, die in diesem Fall nicht auf die LDL-Rezeptoren wirken, sondern minimal die Synthese von LDL bzw. einer Vorstufe in der Leber reflektieren. Für diese Patienten ist ein LDL-Rezeptor in seiner Wirksamkeit nicht vorhanden, nicht effektiv. Es kommt nur ein Verfahren in Betracht, in dem man eine LDL-Apherese macht. Dann gibt es als Zweites dieses neuere Prinzip, das bei dieser Patientengruppe effektiv sein wird, weil es genau diesen Punkt macht, nämlich die Synthese wirksam anzugreifen. Das ist das Neue an diesem Wirkprinzip. Alle anderen Medikamente, die wir bisher haben, Cholestyramin, Colestipol, Ezetimib und Statine, heben darauf ab, LDL-Rezeptoren zu mobilisieren. Das geht bei diesen rezeptornegativen Patienten nicht. Sie werden sehen, dass es auch mit den Anti-PCSK9-Medikamenten, dieser neuen Medikamentenklasse, die kommt, bei diesen Patienten nicht wirken wird, weil es die Synthese nicht beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe folgende Nachfrage dazu. So wie Sie das gerade beschrieben haben mit der initialen Ausschöpfung der medikamentösen Therapieoption: Wir versetzen uns einmal in eine Situation, wo Lomitapid auf dem Markt ist. Der G-BA trifft keine Entschei-

dung über den Marktzugang, sondern über einen Zusatznutzen. Die Entscheidung, ob das Medikament im Markt ist, liegt allein beim Hersteller. Angenommen, dieses Medikament wäre im Markt, würden Sie das ebenfalls als eine mögliche medikamentöse Therapieoption sehen? Wir befinden uns jetzt außerhalb der Nutzenbewertung, sondern wirklich in der Behandlung. Sprich: Gibt es eine klinische Situation, wo man sich vorstellen kann, dass man erst durch die zusätzliche Behandlung mit Lomitapid die medikamentösen Therapieoptionen ausschöpft, bevor man im Anschluss im individuellen Fall über eine LDL-Apherese nachdenkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Vogt, bitte.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Man wird immer ein schrittweises Vorgehen vornehmen, mit den etablierten Statinen, Ezetrol, Anionenaustauschharzen beginnen. Wir haben nicht von jedem Patienten die genetische Information. Das heißt, wir können dann in der Klinik sehen: Wie gut spricht dieser Patient darauf an?, und dann Rückschlüsse auf die Genetik ziehen: Ist er negativ oder defektiv, was die Rezeptoren betrifft? Bisher, wo Lomitapid nicht zur Verfügung steht, umfasst die maximal mögliche medikamentöse Therapie nur die aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente. In der Zukunft, wenn wir dieses Medikament haben würden, würde das sicherlich hier hineinfallen, klar. Ob man primär an Lomitapid denkt oder die Lipidapherese als eskalierenden Schritt und wirklich eskalierend, obendrauf, als Add-on-Therapie, das, denke ich, wird der einzelne Patient uns vorgeben, oder das werden wir mit dem einzelnen Patienten besprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Um konkret nachzufragen: In der individuellen Behandlungssituation sehen Sie durchaus beide Optionen. Sie sehen also die Option, dass additiv zu der bisherigen medikamentösen Therapie Lomitapid der nächste Schritt ist, also eine alleinige medikamentöse und diätische Therapie unter Einschluss von Lomitapid eine Option ist, und alternativ genauso möglich ist, zunächst die LDL-Apherese durchzuführen, und erst dann, wenn die LDL-Apherese nicht ausreichend ist, Lomitapid additiv zu geben. Sie sehen in der klinischen Praxis also beide Optionen?

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Das kann man unterstützen. Ich bleibe dabei. Nehmen wir den Patienten, der keinen LDL-Rezeptor hat. Es ist immer eine individuelle Entscheidung. Es gibt ganz wenige Patienten, und die meisten Medizinstudenten haben diese Patienten nie gesehen, außer aus theoretischen Überlegungen in der Vorlesung. Ich betreue seit drei Monaten einen Patienten, der mit der Flüchtlingswelle gekommen ist, mit einem LDL-Rezeptor-Defekt. Er bekommt eine Statin-Therapie in hoher Dosis mit einem Effekt von 6 Prozent. Das LDL ist bei ihm bei 450. Mit einer Niedrigdosistherapie mit Lomitapid, das er jetzt seit ungefähr zwei Monaten erhält, ist es bei 240. Es ist ein substanzieller Effekt. Wir sind dabei, für diesen Patienten – um das konkret zu machen – eine LDL-Apherese zum jetzigen Zeitpunkt zusätzlich zu beantragen. Das ist, wie Sie wissen, momentan bei Asylbewerbern nicht sehr einfach. Wir hoffen, dass für diesen Patienten zusätzlich die LDL-Apherese von den zuständigen Gesundheitsbehörden genehmigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zu einer Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Ich hätte einige Fragen zur LDL-Apherese. Ich war, bevor ich hierherkam, davon ausgegangen, dass Patienten mit dieser Erkrankung ohne LDL-Apherese gar nicht auskommen und dass die medikamentöse derzeit zur Verfügung stehende Therapie nicht ausreicht. Ist das richtig?

Würde man eigentlich fast alle mit LDL-Apherese behandeln, sofern die überhaupt zur Verfügung steht? Wahrscheinlich ist das nicht immer der Fall. Dann stellt sich für mich auch die Frage: Wie verträglich ist eine LDL-Apherese? Es ist ein Eingriff, der über eine Tabletteneinnahme oder eine Injektion hinausgeht. Gibt es Patienten, die das nicht gut vertragen, bei denen es deswegen nicht durchgeführt werden kann?

Die weitere Frage ist: Wie kontrollieren Sie den Erfolg der Therapie unter einer LDL-Apherese? Welche LDL-Werte sind für Sie maßgeblich? Es war ein Kritikpunkt vom IQWiG, wann die LDL-Konzentration gemessen worden ist. Sind die Ausgangswerte vor der stattfindenden LDL-Apherese für Sie maßgeblich für den Therapieerfolg?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Frau Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Die LDL-Apherese ist ein gut verträgliches Verfahren, das von den Patienten gut toleriert wird. Allerdings muss man immer wissen, dass es ein eingreifendes Verfahren ist. Der Patient muss an zwei Venen punktiert werden. Er braucht Zeit. Er muss dafür regelmäßig kommen. Er muss die Termine einhalten. Das ist, was die Lebensqualität betrifft, eine zweiseitige Sache, würde ich sagen. Einerseits weiß der Patient, dass die Therapie ihm hilft, es senkt das LDL-Cholesterin. Viele machen auch die Erfahrung, dass kardiovaskuläre Ereignisse seltener werden, nicht mehr auftreten, sobald die Therapie begonnen hat. Das ist das Positive. Das sehen die Patienten auch so. Das Negative ist natürlich der Einschnitt in die Lebensführung. Sie müssen sich vorstellen, die kommen einmal in der Woche. Das ist die Frequenz, die wir in Deutschland durchführen, nicht wie es in amerikanischen Papers häufig genannt wird, alle zwei bis vier Wochen. Das reicht bei weitem nicht aus, um nur annähernd die gewünschten Werte zu erreichen. Bei uns ist das einmal in der Woche. Wenn der Patient noch berufstätig ist, ist das teilweise schwierig in den Alltag zu integrieren. Dann braucht man zwei bis drei Stunden, in denen die Therapie durchgeführt wird. Es ist keine schlimme Therapie – ich will das nicht zu negativ darstellen –, aber es ist definitiv eine relevante Größe im Alltag der Menschen.

Zur Frage nach den LDL-Werten, die wir uns wünschen, die wir erreichen möchten: Wenn man nach den internationalen Leitlinien geht, soll das LDL-Cholesterin dauerhaft, über die ganze Woche für diese Hochrisikopatienten unter 100 mg/dl liegen. Das ist auch mit der Apherese zusätzlich zu der bisher maximal zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapie schwierig zu erreichen. Das heißt, wir haben natürlich die Ausgangswerte, wenn sich der Patient das erste Mal in der Sprechstunde vorstellt. Bei den Malen, wo er kommt, haben wir die LDL-Werte. Die ziehen wir in Betracht. Dann machen wir vor einer einzelnen Apheresetherapie und direkt nach Abschluss der Therapie einen Wert, um die Absenkung zu sehen. In der Richtlinie ist aber eine Absenkung von mindestens 60 Prozent pro Therapie gefordert. Das erreichen wir in der Regel. Aber der Wert steigt im Laufe der nächsten Tage sehr schnell wieder an. Dass, wie im IQWiG-Dossier genannt wurde, die LDL-Last noch zu bestimmen sei, dem stimme ich nicht zu. Wir wissen, dass die LDL-Last hoch ist. Das brauche ich nicht an jedem Tag der Woche zu messen. Die ist bei einem solchen Patienten schon lebenslang erhöht, bevor er überhaupt in die Apherese kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dass Sie diesen letzten Punkt noch gesagt haben. Denn es geht bei der Zusatznutzenbewertung nicht um die Feststellung, dass die Patienten grundsätzlich eine erhöhte LDL-Last haben. Die Frage ist vielmehr, ob eine zusätzliche Therapie mit Lomitapid die LDL-Last senkt oder nicht. Insofern bekommt die LDL-Last schon eine Bedeutung. Da richtet sich eine Frage zur Klärung für mich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf der Seite 28 eine Abbildung aus einer Publikation, wo LDL-C-Werte vor und nach Apherese, wie ich vermute, aus einem italienischen Zentrum dargestellt sind. Mir ist einiges an dieser Abbildung unklar. Unklar ist für mich insbesondere, welcher Zeitverlauf hier tatsächlich abgebildet worden ist. Sie haben in der x-Achse zwei Skalen. Die eine Skala ist mit 2013/2014 bezeichnet und mit den Nummerierungen 1 bis 45. Unter dieser Skala finden Sie mit geschweiften Klammern Angaben zu Tagen – das steht links – und dann jeweils dabei 7 oder 15. Wenn man diese Abbildung als solche sieht, könnte man meinen, dass immer dann, wenn eine geschweifte Klammer 7 angibt, mehrere Messungen innerhalb einer Woche durchgeführt worden sind, und immer wenn die geschweifte Klammer 15 angibt, mehrere Messungen innerhalb von zwei Wochen angegeben worden sind, also 7 und 15 Tagen. Dementsprechend sind Ihre Ausführungen in der Stellungnahme, wo Sie von 51 Tagen reden. Das kommt jedenfalls mit den Tagesangaben hin.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme allerdings auf der Seite 32 aufgelistet, in welcher Frequenz einzelne Patienten der Studie 005 – das ist eine Patientin aus der Studie 005 – eine LDL-Apherese erhalten haben. Diese Patientin aus dem italienischen Zentrum ist gemäß Publikation eine 22-jährige Frau. In Ihrer Auflistung findet sich nur eine einzige 22-jährige Frau, das ist die Erste in der Tabelle. Diese Patientin hat alle zwei Wochen eine Apherese erhalten. Wenn man sich jetzt die Apheresefrequenzen in der Abbildung anschaut mit der Angabe der Tage, dann kommt man auf eine Apheresefrequenz, die deutlich oberhalb 1 pro Woche ist, nämlich 1 pro 0,6 Wochen, was sehr ungewöhnlich wäre, erst einmal grundsätzlich. Das wären fast zwei Apheresen pro Woche. Es passt auch nicht mit Ihrer eigenen Tabelle zusammen, in der Sie angegeben haben, dass diese Patientin alle zwei Wochen eine Apherese bekommen hat.

Meine konkrete Frage dazu ist: Welche der Angaben auf der x-Achse ist die richtige? Meine Vermutung ist – das passt auch zu den Daten, die Sie in Ihrem Studienbericht haben –, dass die Angaben 2013/14 die Wochenangaben sind. Denn dann sieht man, dass alle zwei Wochen eine Apherese durchgeführt worden ist und jede Woche ein LDL-C-Wert erhoben worden ist, nämlich sowohl einer vor der LDL-Apherese als auch einer nach der LDL-Apherese.

Vielleicht können Sie hier eine Aufklärung bringen. Die Informationen, die Sie in der Stellungnahme gegeben haben, sind zwischen Abbildung 1 und Ihrer Tabelle 2 widersprüchlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich werde mein Bestes geben, das zu erklären. Allerdings habe ich den Nachteil, dass das Dossier auf Deutsch geschrieben ist. Ich muss meine Antwort mehr oder weniger aus dem Gedächtnis heraus geben.

Die Patientin, die Sie auf Seite 28 des Dossiers als Beispiel angeführt haben: Was wir damit zeigen wollten, war: Sie sehen die x-Achse, die Zeitachse, und die Apheresefrequenz, dar-

gestellt in Tagen. Da steht dann immer: 7, 15, 7, 15. Gegen Ende steht nur noch 7, 7, 7. Das heißt, Sie sehen dort den Rückgang der Anzahl an Apheresen. Das heißt, ursprünglich wurden die Patienten mit einer Apherese einmal pro Woche behandelt und später nur noch einmal alle zwei Wochen. Zusätzlich sehen Sie auf der x-Achse eingezeichnet die Monate pro Jahr, also den Zeitrahmen in Jahren. Wir sehen also die Jahre 2013 bis 2014 und die Anzahl an Apheresen. Zweck dieser Grafik war es, zwei Dinge zu zeigen, einmal den Rückgang der Apheresesitzungen, die ein Patient gemacht hat, von ursprünglich einmal pro Woche herunter auf einmal alle zwei Wochen, und darüber hinaus die Auswirkungen der Apherese auf die LDL-Werte. Gemessen wurde das jeweils vor der Apherese. Nicht alle Patienten in der klinischen Studie wurden mit LDL-Apherese behandelt. Es gab auch einige Patienten, die eine Plasmaapherese bekommen haben; die sind in der Studie nicht mit abgebildet. Also von denjenigen, die eine LDL-Apherese erhalten haben, gibt es auch einige, bei denen die Frequenz der Apheresen zurückgegangen ist von circa einmal pro Woche auf manchmal einmal alle zwei Wochen bis hin zu einmal pro Monat. Es gibt auch einige Patienten in der Studie, bei denen die Apherese komplett beendet wurde. Das war danach, in der klinischen Studie, die die Sicherheit untersucht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die Erläuterung. Für mich ist der Widerspruch nichtsdestotrotz nicht aufgehoben, weil in der Tabelle diese Patientin mit zwei Apheresen pro Monat angegeben ist. Wenn man das so interpretieren kann, wie Sie das gerade beschrieben haben, ergibt sich für mich ein ganz anderer wichtiger Punkt. Denn man sieht, dass in der Run-in-Phase vor der Lomitapid-Behandlung, und zwar kurz vor Ende der Run-in-Phase, die LDL-Apherese-Frequenz von einmal pro Woche auf zweimal pro Woche angehoben worden ist. Sie sehen diese beiden Angaben 15 in den Bezeichnungen 17 bis 23 auf der x-Achse. Die Angabe 15 bedeutet eine Apherese alle zwei Wochen. Dadurch ist passiert, dass Sie von einer Einstellung mit einer Apherese pro Woche, die vor der Apherese bei einem LDL-C-Cholesterin-Wert von ungefähr 300 mg/dl lag, beispielsweise zum Zeitpunkt 13, durch die Erniedrigung der Frequenz, nur noch eine Apherese alle zwei Wochen, vor Beginn der Lomitapid-Behandlung zum Zeitpunkt 21 auf einen Wert von über 600 mg/dl gegangen sind. Dann zeigen Sie als Differenz bei dieser individuellen Patientin durch die Lomitapid-Behandlung eine erneute Senkung auf einen Wert von wieder ungefähr 300 mg/dl, aber in einer Situation, wo Sie die LDL-Apherese auf einmal pro Woche gesetzt haben. Diese Abbildung zeigt ganz deutlich, dass der Effekt, den Sie bei dieser Patientin sehen, nicht durch die Lomitapid-Behandlung abgeleitet werden kann – das ist völlig unklar, man weiß es nicht –, sondern genauso gut durch eine erneute Erhöhung der LDL-Apherese-Frequenz auf einmal pro Woche erzeugt werden kann. Das zeigt diese Abbildung, wenn man sie so interpretiert, wie Sie das gerade beschrieben haben.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Lassen Sie mich hier etwas klarstellen. Allen Patienten, die an der Phase-III-Studie teilgenommen haben und die Apherese durchgeführt haben, war nicht gestattet, Veränderungen in der Apherese-Frequenz während der Run-in-Phase und auch später während der Eskalationsphase, der Dosierung von Lomitapid, durchzuführen. Das wäre eine ganz klare Verletzung des Protokolls gewesen. Keiner der beteiligten Patienten hat eine solche Protokollverletzung begangen. Die Veränderungen des LDL-Wertes nach Gabe von Lomitapid, während die Patienten auch Apherese bekommen haben, können ganz klar auf das Lomitapid zurückgeführt werden. Wir

haben eine zusätzliche Analyse auf Bitten des G-BA durchgeführt, bei der wir einen Vergleich zwischen Lomitapid und der Wirksamkeit der Apherese durchgeführt haben. Wir haben hierzu historische Daten der Patienten herangezogen, die eine Apherese bekommen haben. Wir haben also die medizinischen Akten eingesehen und haben versucht, herauszufinden, wie die LDL-Werte dieser Patienten aussahen, bevor sie Apherese erhalten haben, und waren so in der Lage, die Wirksamkeit der Apherese zu bewerten. Ich denke, in Ihrer Frage haben Sie sich auf die Baseline vor Beginn der Apherese bezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Vogt, Sie hatten eine Ergänzung dazu?

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich würde gerne einen anderen Aspekt kurz hereinbringen: Vergleich Apheresetherapie und Medikament, auf den vorletzten Punkt bezogen, die LDL-Last betreffend. Der Vorteil eines Medikaments, das jede Woche eingenommen wird, ist natürlich auch, dass die LDL-Ziellast über die ganze Woche niedriger liegt, weil wir die ganze Woche über einen niedrigeren Wert haben und nicht nur für eine kurze Zeit, den die Apherese bewirkt. – Das wollte ich ergänzen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Der erste Punkt zu Ihren Angaben zur Run-in-Phase. Sie haben sich gerade in zwei Äußerungen direkt widersprochen. In Ihrer vorletzten Äußerung haben Sie den Verlauf der Apheresefrequenz dieser Patientin dargestellt und haben beschrieben, dass sie zunächst einmal pro Woche behandelt wurde, dann einmal alle zwei Wochen. Das wird man im Wortprotokoll nachlesen können. Das haben Sie so beschrieben. Jetzt sagen Sie, in der Run-in-Phase hätte keine Anpassung stattfinden dürfen. Für mich gibt es nach wie vor erstens einen Widerspruch innerhalb Ihrer Stellungnahme zwischen Abbildung 1 und der Tabelle 2, aber umso mehr jetzt noch einen Widerspruch zwischen Ihrer letzten Äußerung und Ihrer vorletzten Äußerung. Wenn Ihre vorletzte Äußerung richtig war – man kann das anhand dieser Verläufe durchaus als plausibel ansehen –, dann wäre unklar, ob der Effekt bei dieser individuellen Patientin, den Sie hier sehen, zwischen dem Zeitpunkt nach Ende der Run-in-Phase sowie einem Zeitpunkt unter Behandlung von Lomitapid auf Lomitapid zurückzuführen ist oder ob der auf die erneute Erhöhung der Frequenz der LDL-Apherese zurückzuführen ist. Sie waren nämlich am Ende der Run-in-Phase bei zweiwöchentlich und sind jetzt bei wöchentlich.

Nur zur LDL-C-Last noch einmal. Was diese Abbildung auch zeigt, ist – deswegen ist diese LDL-C-Last so wichtig –, dass Sie in den Talspiegeln keinen wesentlichen Unterschied zwischen einer Behandlungssituation ohne Lomitapid und mit Lomitapid sehen. Für die Gesamtbeurteilung der LDL-C-Last ist natürlich der gesamte Verlauf erforderlich. Sie sehen einen Unterschied in den Peaks. Ob der darauf zurückzuführen ist oder nicht, haben wir gerade diskutiert. Aber Sie sehen praktisch keinen Unterschied in den Talspiegeln. Deswegen ist für die Beurteilung, welches Ausmaß von einer LDL-C-Reduktion erreicht worden ist, diese Betrachtung so erforderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray, bitte.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Lassen Sie mich eine Sache klarstellen. Ich muss mich dafür entschuldigen, dass ich beim Erklären dieser

Grafik vorhin einen Fehler gemacht habe. Wenn Sie sich die Grafik anschauen, dann sehen Sie ganz oben einen Pfeil. An diesem Pfeil steht: wöchentliche Lipoproteinapherese. Das heißt, es findet über die gesamte Grafik hinweg keine Veränderung in der Frequenz der Apherese statt bei der Erhebung der LDL-Werte. Die Veränderungen ergeben sich ausschließlich durch die Gabe von Lomitapid. Das sehen Sie an dem Pfeil unten an der Grafik, wo Sie sehen können: 5 mg pro Tag Lomitapid-Zugabe und später die Steigerung auf 10 mg pro Tag Lomitapid-Gabe. Diese Grafik dieser individuellen Patientin belegt also die Veränderung des LDL-C-Wertes, die niedrigeren Peaks nach Beginn einer Lomitapid-Gabe, während der gesamten Behandlungsphase der Studie. Während dieser gesamten Phase, sowohl während des Run-ins als auch während der gesamten Studienphase, hat sich die Frequenz der Apherese nicht verändert. Da ist auch diese Patientin keine Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal, Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wirklich die allerletzte Nachfrage. Ich habe diesen Pfeil mit der wöchentlichen Apherese durchaus gelesen. Wenn Sie den aber so sehen, dann ist das ein Widerspruch zu Ihrer Tabelle 2 aus dem Studienbericht, wo Sie sagen, für diese Patientin Apherese alle zwei Wochen. Wenn Sie das hier als wöchentliche Apherese sehen, haben Sie eine Run-in-Phase von elf Wochen. Ihre Run-in-Phase dauert aber sechs Wochen, weil Sie nämlich elf Apheresen bis zum Beginn der Lomitapid-Behandlung haben. – Ich glaube, man muss das jetzt hier nicht weiter diskutieren. Diese Abbildung ist in sich widersprüchlich, und diese Abbildung ist widersprüchlich zu Ihrer Tabelle 2. Ich befürchte, man wird das hier nicht auflösen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Helk, bitte. Vielleicht lösen Sie es ja auf. Diese eine Patientin hat nun schon fast eine übergebührliche Aufmerksamkeit bekommen. Aber das zeigt, dass der Patient im Mittelpunkt steht. – Bitte schön.

Frau Dr. Helk (Aegerion): Aufklären kann ich das leider nicht, aber abkürzen. Die Angabe in der Tabelle ist aus den Patient Narratives in der Studie, und die Abbildung ist entsprechend aus dem veröffentlichten Paper. Ob das dieselbe Patientin ist, können wir gerne nachprüfen, und das nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das Angebot an. Vielleicht war es eine fremde Frau. Das ist dann natürlich ganz dramatisch. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich bin jetzt etwas verwirrt. Ich würde gerne wissen: Wie ist in der Studie 005 die Apherese? In der IQWiG-Bewertung steht: in stabiler Frequenz. Nach welchen Kriterien wurde die Apherese gegeben? Das ist nicht ganz klar, auch nicht aus Ihren Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Um das zu erklären: Die Apheresefrequenz wurde so beibehalten, wie die Patienten sie schon vor Beginn der Teilnahme an der Studie hatten. Das heißt, unterschiedliche Patienten hatten unterschiedliche Apheresefrequenzen als Teil ihrer normalen Versorgung. Diese Apheresefrequenz wurde während der Run-in-Phase und während der Behandlungsphase nicht geändert.

Um noch etwas zur Run-in-Phase zu sagen: Die Run-in-Phase musste mindestens sechs Wochen betragen. Das klärt vielleicht auf, weswegen Sie von elf Wochen Run-in-Phase gesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Apheresefrequenz wurde während der Studie konstant gehalten, zumindest weitgehend; ab Woche 26 konnte sie vermindert werden. Aber es war nie Ziel der Studie, zu schauen, ob die Apheresefrequenz verringert werden kann? Das hätte auch ein Ziel einer Studie sein können.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Es stimmt, das Ziel der Studie war nicht, die Reduzierung des LDL-C-Wertes durch Veränderung der Apheresefrequenz zu untersuchen und festzulegen. Wichtig war uns, dass es keine Veränderung in der Apheresefrequenz gab. Denn wir mussten sicher sein, dass alle Veränderungen beim LDL-Wert sich aufgrund des Medikaments ergeben und nicht aufgrund einer geänderten Apheresefrequenz. Allerdings haben wir in einer Nachfolgeuntersuchung, die wir als Teil der Ergebnisse dieser Studie beigelegt haben, Veränderungen der Apheresefrequenz gesehen, und zwar haben dort die Ärzte innerhalb ihres Verantwortungsbereichs selbst entscheiden können, ob sie die Apheresefrequenz bei den Patienten ändern, wenn sie der Meinung waren, dass ein Patient einen Vorteil aus einer veränderten Apheresefrequenz ziehen würde. Wir waren der Meinung, dass es wichtig war, dies zu den Ergebnissen hinzuzufügen, um zu zeigen, dass das innerhalb der ärztlichen Entscheidung lag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich wollte auch auf diese so im Mittelpunkt stehende Patientin hinaus. Wir haben unter uns über dieser Abbildung gegrübelt. Wir glauben eigentlich, dass die Beschriftung oben nicht stimmt, dass es doch alle zwei Wochen ist. Denn die Peaks sind genauso gleichmäßig angeordnet, dass man den Eindruck hat, es ist immer alle zwei Wochen ohne Veränderung der Frequenz. Vielleicht könnten Sie das doch noch klären, damit wir sicher wissen, was wir hier zu sehen haben.

Ich habe noch eine andere Frage. Ich hatte Sie vorhin schon gefragt: Wie ist die Aussagekraft der LDL-Konzentration? Es ist schon ein Kriterium für den Erfolg der Therapie, wenn die Ausgangswerte vor der LDL-Apherese niedriger sind, wie sich das hier auch darstellt. Nun zeigt sich, dass die niedrigsten Werte, die dann gemessen worden sind, alle gleich bleiben. Wie erklärt man das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sumeray. Er muss heute sein Geld mühselig verdienen, der Dolmetscher auch. Dann hat sich der Flug gelohnt.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich kann Ihnen mit Sicherheit sagen, dass kein Patient mit Apherese während der Run-in-Phase, während der Wirksamkeitsphase der Studie die Frequenz der Apherese irgendwie geändert hat. Das ist Teil des Protokolls der Studie. Dieses Protokoll wurde nicht geändert. Diese eine individuelle Patientin, die wir hier auf der Grafik betrachten, wurde von einem italienischen Prüfarzt separat noch einmal berichtet. Diese Daten zeigen meiner Meinung nach die Veränderung der

LDL-C-Werte vom Peak bis zum Tal während konstanter Apheresegegabe vor und nach Beginn der Behandlung mit Lomitapid.

Was die niedrigsten LDL-C-Werte angeht, die Sie angesprochen haben, so bin ich mir nicht ganz sicher, ob ich die Frage richtig verstanden habe. Aber ich denke nicht, dass die alle gleich sind, dass die Talwerte, die niedrigsten Werte, alle gleich sind. Wahrscheinlich liegt das mit an der Skala dieser Grafik, an der Größenordnung. Es ist relativ schwierig, zu sagen, ob hier 3 mg/dl, 5 mg/dl oder 10 mg/dl Unterschied bestehen. Wir müssten eine kleinere Skala haben, sodass wir die Unterschiede von 100 mg/dl bis 200 mg/dl wirklich unterscheiden könnten bei diesen niedrigen LDL-C-Werten.

Den LDL-C-Wert haben wir immer direkt vor Beginn einer Apherese bei dem jeweiligen Patienten erhoben. Wir waren auch der Meinung, dass es relevant wäre, die Gesamt-LDL-Last zwischen den jeweiligen Apheresen über die Studie hinweg zu erheben. Aber ebenso waren wir der Meinung, dass die Daten im Peak vor einer Apherese ebenfalls ein wichtiges Aussagekriterium für die Wirksamkeit des Medikaments hinsichtlich der Reduzierung von LDL-C darstellten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Vogt, erklären Sie uns jetzt bitte das Bild. Sie dürfen es auch bunt malen, wenn es der allgemeinen Verständlichkeit hilft. Anschließend hat Frau Wenzel-Seifert noch eine Nachfrage zu der Abbildung 1. Dann möchte ich die Abbildung 1 hier in der Diskussion endgültig verlassen, weil ich mittlerweile glaube, dass wir ein bisschen redundant werden in dem ewigen Wiederholen allgemeiner Ungewissheiten oder allgemeiner Gewissheiten. – Bitte schön.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich habe das Bild leider nicht vorliegen. Aber ich wollte es bunt machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie hatten sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ich wollte aus Sicht der Klinik darstellen. Ich habe einen Patienten, der mit Lomitapid behandelt wird, der vorher einmal pro Woche zur Apherese gekommen ist, mit dem Wert 250 mg/dl bis 300 mg/dl begonnen hat und jetzt, seit Lomitapid, knapp unter 100 mg/dl liegt, sodass wir die Frequenz reduzieren konnten. Die Post-Apherese-Werte liegen im echten Leben niedriger als die Post-Apherese-Werte ohne Lomitapid.

Zur Technik der Apherese muss man vielleicht noch wissen, dass die Absenkung umso höher ist, je höher der Ausgangswert ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe keine Frage mehr zu dieser Kurve.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Toll.

Frau Wenzel-Seifert: Aber es gibt auch eine Abbildung 1 aus dem IQWiG-Report. Diese Abbildung auf Seite 18 der IQWiG-Bewertung zeigt einen relativ gleichmäßigen Anstieg zwischen dem Basalwert, der nach der Apherese erreicht wird, und dem Wert, der kurz vor der nächsten Apherese besteht. So sagt die Differenz aus diesen beiden Werten schon etwas darüber aus, wie die Werte dazwischen liegen. Man kann über die Differenz dieser beiden Werte abschätzen, wie groß die LDL-Burden ist. Das Ziel meiner Frage ist, zu erfahren: Wä-

re es wirklich notwendig gewesen, lauter Zwischenpunkte zu bestimmen, was ja doch eine Belastung für die Patienten bedeutet und vielleicht schwierig zu erheben ist? Kann man nicht anhand dieser Kurvenführung, anhand der beiden Werte, dem Maximalwert und dem Minimalwert, abschätzen, wie die Belastung zwischen den beiden Apherese-Behandlungen aussieht? Das ist vielleicht eine Frage an Frau Vogt.

Frau Dr. Vogt (Fachärztin): Ganz richtig. Das ist das, was ich am Anfang gesagt habe. Die einzige Rechnung, die wir dazu haben, die Grundformel, um den Mittelwert über die Woche zu berechnen, ist aus Daten generiert, denen eine zweiwöchige Apherese zugrunde liegt. Das heißt, dass wir die nicht für die wöchentliche Apherese haben. Aber es ist ganz richtig: Diese Abbildung zeigt ganz bildlich, wie der Wert über die Woche liegt. Wir brauchen das bei den Patienten nicht jeden Tag zu messen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist die Frage damit beantwortet?

(Frau Wenzel-Seifert: Ja!)

Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir sehen noch ein bisschen Klärungsbedarf hinsichtlich der Festlegung der Vergleichstherapie und der Kalkulation. Zwei Punkte dazu. Den einen möchte ich aufgreifen nach den ausführlichen Diskussionen zuvor zu der Häufigkeit der Apherese. Wir haben das in unserer Stellungnahme letztes Jahr schon angebracht, auch dieses Jahr. Es scheint wohl durchaus Patienten zu geben, die man häufiger als einmal die Woche behandelt. Das geht aber aus dem Beschluss des G-BA vom letzten Jahr so nicht hervor. Das heißt, dort ist als maximale Frequenz einmal pro Woche festgehalten worden. Da wäre die Frage an die klinischen Experten, inwiefern eine häufigere Gabe bei der Kalkulation der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen wäre. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt betrifft die Festlegung der Vergleichstherapie für die zweite Teilpopulation, maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung. Hier geht es um die Patienten, die diese Therapie noch nicht ausgeschöpft haben. Dazu gibt es eine gegenteilige Position im Modul 3 des Herstellers, inwiefern diese Patienten im Regelfall der Versorgung so weit anzutreffen sind. Für uns stellt sich die Frage ebenfalls – die wäre vielleicht von den klinischen Experten zu beantworten –, welche Relevanz dieser Anteil für die Versorgung hat, inwiefern bei der Berücksichtigung der Vergleichstherapie diesem Anteil Rechnung zu tragen ist, ob dazu überhaupt eine solche Festlegung der Vergleichstherapie notwendig ist, wenn dieser Anteil so marginal wäre. Insbesondere ergeben sich folgenreiche Konsequenzen für die Erstattungsbetragsverhandlungen, weil die beiden Teilpopulationen im Beschluss nicht getrennt werden konnten, was natürlich zu einer Unklarheit führt, wie groß diese Anteile jeweils sind. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. Der Patient steht im Mittelpunkt. Damit sind wir endlich beim zentralen Thema, nämlich bei den Kosten. Wer von den Klinikern möchte die Frage beantworten: Apherese, wie häufig ist das, gibt es Fälle, dass die Patienten zweimal pro Woche eine Apherese bekommen, wie relevant ist die zweite Gruppe? Vielleicht eine kurze Einschätzung dazu. – Herr Professor Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): In der Regel bei Homozygoten einmal pro Woche. Das ist das, was angestrebt wird. Wir machen das nicht häufiger. Es gibt aber Zentren, die das

zweimal pro Woche machen, bei einigen selektiven Patienten, in der Regel einmal pro Woche. Das ist als Grundtherapie so akzeptiert. Für medikamentöse Therapie – das hatte ich vorhin schon dargestellt –: Statine in der Regel, wenn es geht, Variation zwischen 6 und 20 Prozent, je nach Gendefekt. Cholestyramin: Wer das schon einmal gemacht hat, sechs Beutel einer Substanz pro Tag zu sich zu nehmen, wird wissen, dass man es bei gutmütigen Patienten auf zwei Beutel pro Tag bekommt, oder sechs Tabletten Cholestagel pro Tag, was in der Regel nicht in dieser Form toleriert wird. Erfahrungsgemäß wird Ezetimib als Zusatztherapie als Standard gut therapiert einmal pro Tag. – Das wäre meine Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Rasch? – Bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Das beantwortet nicht ganz meine Fragestellung. Die ging eher in die Richtung, welchen Anteil die noch nicht maximal behandelten Patienten in der Versorgung spielen, sozusagen an der Grundgesamtheit aller Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Beil.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Die Patienten werden meines Wissens alle in spezialisierten Zentren therapiert. Allen wird diese Therapie angeboten. Die Wahrscheinlichkeit, dass sie nicht therapiert werden, ist bisher sehr gering. Ich kenne keinen solchen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, klare Aussage. – Dann Frau Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Sie sind zu Beginn der Anhörung schon einmal auf die Registerstudie eingegangen. Meinem Verständnis nach sollten in diesen Registerdaten vor allem Daten zur Sicherheit erhoben werden. Könnten Sie zusammenfassen, welche neuen Erkenntnisse es hier gegeben hat, vor allem im Hinblick auf die schweren Einschränkungen der Leberfunktion, wie viele Patienten hier betroffen sind und wie mit diesen Patienten weiter vorgegangen wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Wie gesagt, wir haben ein Register, und wir ermutigen alle Ärzte, die Patienten mit Lomitapid behandeln, dass sie ihre Patienten in dieses Register eingeben. Wir haben über das Register jetzt Daten über ein Jahr zusammengetragen und haben jüngst diese Daten analysiert. Ich kann also sagen, dass das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden, sich aufgrund der Daten aus dieser Registerstudie als konsistent erwiesen hat und mit dem übereinstimmt, was wir in der klinischen Studie auch beobachtet haben. Es gibt also keine weiteren Sicherheitssignale oder weiteren Sicherheitsaspekte, die wir identifiziert haben.

Was spezifisch die Lebertoxizität anbelangt, so werden die Patienten überwacht. Es werden Leberfunktionstests durchgeführt. Die Ärzte sind angewiesen, die Medikamentendosis zu verändern, wenn die Leberenzyme eine gewisse Grenze überschreiten. Es gibt jedoch keinen einzigen Fall, bei dem wir ein Leberversagen beobachtet haben oder eine anderweitige Schädigung der Leber. In keinem Fall haben wir das für Bilirubin oder mit den alkalischen Phosphaten gesehen. Auch bei den Patienten, bei denen Leberstörungen aufgetreten sind, waren das meist asymptotische Anstiege bei der Konzentration der Leberenzyme. Diese

Patienten konnten jedoch erfolgreich gemanagt werden, indem die Dosierung des Medikaments zurückgefahren wurde oder die Gabe des Medikaments komplett eingestellt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, eine Nachfrage dazu.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben in Ihrer Stellungnahme den Punkt adressiert, dass wir in unserer Bewertung bemängelt haben, dass Sie die LOWER-Studie nicht explizit in die Bewertung eingeschlossen hatten. Uns ging es gar nicht um eine Metaanalyse, sondern zunächst einmal darum: Die Studie erfüllt die Einschlusskriterien, und aus unserer Sicht hätte sie dargestellt werden sollen. Auch in Ihrer Stellungnahme haben Sie keine Angaben zu den Patienten separat mit LDL-Apherese gemacht. In Ihrer Stellungnahme stellen Sie die Qualität Ihres Registers selbst infrage. Sie sagen, es gibt eine geringere Auswertungsqualität, es gibt eine geringere Erhebungsqualität, und Sie beschreiben, dass die Dosierung der Patienten innerhalb des Registers weit unterhalb der Dosierung in der Studie 005 liegt, weil im Gegensatz zu den Empfehlungen in der Fachinformation viel vorsichtiger titriert wird. Meine konkrete Frage, darauf aufbauend, was vonseiten der GKV gerade gefragt worden ist: Halten Sie unter diesen Voraussetzungen das Register überhaupt für aussagekräftig bezüglich Sicherheitsdaten, wenn viel geringer dosiert wird, als in der Fachinformation vorgesehen ist, und Sie selber die Erhebungs- und Auswertungsqualität des Registers infrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Die Qualität der Datenerhebung im Register ist gut. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen den Studien und dem Register, was die Details anbelangt und was auch die Quantität der Daten anbelangt und was ebenso den Umgang hinsichtlich der Verifizierung der Quelldaten anbelangt. Im Register ist dies einfach nicht so möglich wie in klinischen Studien, aufgrund der Vielzahl der Orte. Deswegen ist es nicht möglich, Überprüfer zu den jeweiligen Orten zu schicken, die so häufig wie in dem Setting einer klinischen Studie alle Datenpunkte überprüfen. Ein Register wird sich immer von einer klinischen Studie unterscheiden. Wir haben in dem Register den Fokus darauf gerichtet, dass Sicherheitsinformationen erhoben werden, die auf jeden Fall verlässlich sind, aber eben weniger detailliert als in einer klinischen Studie, die jedoch eher den klinischen Alltag widerspiegeln, aber eben nicht so sehr das artifizielle Umfeld, das sich in einer klinischen Studie ergibt, aufgrund der Tatsache, dass in einer klinischen Studie eben ein Protokoll befolgt wird, hauptsächlich auch hinsichtlich der Dosierung des Medikaments. Im klinischen Alltag können die Ärzte nach eigener Entscheidung die Dosis erhöhen, je nach Bedarf bei den Patienten. In den klinischen Studien werden die Prüfärzte angewiesen, immer so hoch wie möglich und so weit sie können zu titrieren, ohne dabei die Sicherheit der Patienten zu beeinträchtigen. Ein Register ist sehr nützlich hinsichtlich der Widerspiegelung der Realität eines klinischen Alltags. Wir erhalten da Informationen über die Sicherheit und über die Wirksamkeit unseres Medikaments, so wie es im klinischen Alltag eingesetzt wird. Das ist für das Unternehmen die einzige Möglichkeit, um die Sicherheit und Wirksamkeit unseres Medikaments außerhalb der künstlichen Studienrealität zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu, Herr Professor Beil. Danach erhält Herr Mayer das Wort. Dann würde ich aber darum bitten, dass wir einen Cut machen. Denn wir haben schon seit einer Stunde Kundschaft vor der Tür.

Herr Prof. Dr. Beil (Facharzt): Für diese Art von Medikamenten und für diese Patientengruppe ist es etwas anderes als die normalen Register versus klinische Studien. Denn in der Praxis bedeutet dies, dass diese Patienten so selten sind, dass sie in den klinischen Besprechungen, die wöchentlich bei uns stattfinden – in München vielleicht zweiwöchentlich, ich weiß es nicht –, immer besprochen werden bezüglich möglicher Nebenwirkungen. Das ist ein fundamentaler Unterschied zu anderen Medikamenten, die eingesetzt werden; denn deren Nebenwirkungen können die Assistenten von sich aus regeln. Insofern besteht für diese Patienten, da sie in Spezialzentren betreut werden, eine besondere Aufmerksamkeit, die mit der klinischen Aufmerksamkeit in Studien vergleichbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Professor Beil hat meine Frage fast beantwortet. Mir war nicht so ganz schlüssig, dass gerade bei dieser seltenen Erkrankung, die nur in Zentren behandelt wird, sich eine klinische Studie so maßgeblich unterscheiden sollte von der klinischen Realität, weil die Patienten eben so selten sind und weil sie in Zentren behandelt werden, sodass ich die Datenqualitätsreduktion hier nicht so richtig verstehen kann. Ich kann Ihnen zustimmen: Die Real-Life-Daten sind extrem wichtig. Aber wenn sie, wie eben bestätigt, hauptsächlich in Zentren behandelt werden und auch nicht so häufig vorkommend, müsste die Datenqualität eigentlich besser sein oder besser möglich sein. Die Monitore, wie Sie eben sagen, müssen nur wenige Zentren ansteuern und können gebündelt die seltenen Patienten erheben. So ganz verstanden habe ich die Datenqualitätsreduktion der Real-Life-Daten nicht.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion), konsekutiv übersetzt durch Herrn Grauer: Ich möchte noch einmal hervorheben, dass das Register mit sehr hoher Qualität betrieben wird und dass diese hohe Qualität konsistent ist auch hinsichtlich der hohen Standards, die für Register gelten. Die Qualität der Daten sollte verlässlich sein für die Behandlung einer solch seltenen Krankheit. Die Anzahl der Patienten, die an der Phase-III-Studie zu homozygoter familiärer Hypercholesterinämie mitgemacht haben, war 29. Jetzt haben wir über 100 Patienten, die im Register sind. Unser Ziel ist es, mindestens 300 Patienten aufzunehmen. Wir erwarten sogar noch mehr. Damit wir das machen können, müssen wir natürlich an sehr viele Orte gehen, müssen mit sehr vielen Prüfärzten zusammenarbeiten, da jeder Arzt meist nur ein oder zwei Patienten mit dieser Krankheit behandelt. Das heißt, aufgrund der geografischen Verteilung der Zentren kann ein Register nie so gemanagt werden wie eine klinische Studie. Aber wir werden alles tun, was wir können, um jeden Arzt, der einen solchen Patienten behandelt, aufzufordern und zu ermutigen, seinen Patienten in das Register einzutragen. Wir konzentrieren uns auf die Qualität der Daten, obwohl dies anstrengender ist als das Durchführen einer klinischen Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will dazu nur anmerken, ich finde es sehr löblich, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner eigenen Stellungnahme auf das Faktum hingewiesen hat, dass es in der Tat nachvollziehbare Unterschiede zwischen einer klinischen Studie und einem Register gibt. Er hat drei Punkte benannt. Gelegentlich werfen wir pharmazeutischen Unternehmern vor, sie würden Äpfel mit Birnen vergleichen, weil Dinge miteinander verglichen werden, die nicht verglichen werden können. Hier wird ausdrücklich nach guter wissenschaftlicher Praxis darauf hingewiesen, dass das bestimmten Restriktionen und Limitationen unterliegt. Wir haben aber auch den Worten von Herrn Professor Beil entnommen, dass – das wird wahrscheinlich weltweit so sein – die Pati-

enten üblicherweise nicht von jedem Feld-Wald-und-Wiesen-Arzt behandelt werden, sondern dass hier eine spezialisierte Behandlung erfolgt, sodass man schon davon ausgehen kann, jedenfalls nach meiner Wahrnehmung, dass bestimmte Friktionen, die damit verbunden sein könnten, wenn es eine Allerweltsbehandlung wäre, hier jedenfalls in dieser Form nicht eintreten, dass zu erwarten ist, dass von den Ärzten, die die Patienten in das Register einschließen, die maximal gebotene Sorgfalt und das, was zu beachten ist, beachtet wird. Am Ende wird man sehen müssen, wenn die Ergebnisse da sind: Wie ist es tatsächlich gelaufen? Dann können wir uns über diesen Gap, der möglicherweise besteht, noch einmal unterhalten. Wir haben jetzt erst die Einjahresdaten. Es werden noch Schlussergebnisse folgen.

Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, zusammenzufassen. Ich würde darum bitten, die einzelne Patientin auszublenken; die haben wir hinlänglich behandelt. Dann würden wir das insgesamt zu würdigen haben. – Frau Casse.

Frau Casse (Aegerion): Danke an alle, dass Sie sich Zeit genommen haben, alle Argumente abzuwägen und die Diskussion mit uns zu führen. Zusammenfassend möchte ich daran erinnern, dass wir von einem einzigartigen Produkt sprechen, mit einer bestimmten Wirkweise und auch einer sehr beeindruckenden Wirkung in dieser kleinen, aber sehr wichtigen und sehr seltenen Population von HoFH-Patienten, wo alle anderen Behandlungsmöglichkeiten schon ausgeschöpft sind und die kardiovaskulären Schwierigkeiten, die diese Patienten haben, ihnen ein hohes Leid auferlegen. Daher möchten wir Sie bitten, den Zusatznutzen von Lomitapid anzuerkennen und dieser kleinen Gruppe von Patienten eine neue Hoffnung auf Verlängerung ihres Lebens zu geben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank an Sie alle, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Es war eine relativ spannende Diskussion. Wir werden das, was hier vorgetragen worden ist, abwägen haben. Das wird selbstverständlich in unsere Entscheidung einfließen. Danke, dass Sie da waren, danke ausdrücklich an die ganz hervorragende Übersetzung. Ich denke, es war wirklich sehr gut, wie das übertragen worden ist. Guten Nachhauseweg! Schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 12.02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-06-15-D-169 Lomitapid

Stand: Januar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p> <p>Die Auflistung umfasst Arzneimittel, die explizit zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen sind.</p> <p>Nicht aufgenommen wurden Arzneimittel mit den Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (Nicotinsäure + Laropirant) – gemischte Hyperlipidämie (Bezafibrat, Fenofibrat) – leichte Formen der Hypercholesterinämie
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>LDL-Apherese</p>
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<p>Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung</p> <p>in der Fassung vom 17. Januar 2006, in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 18. April 2013, in Kraft getreten am 8. November 2013</p> <p><u>Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren:</u></p> <p>§ 1 Ziel und Inhalt</p> <p>(1) Diese Richtlinie regelt sowohl die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apheresen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung als auch die Überprüfung und Genehmigung der Behandlungsindikation im Einzelfall.</p> <p>(2) Für die in § 3 genannten Krankheitsbilder stehen in der vertragsärztlichen Versorgung i.d.R. hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung, sodass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. [...]</p> <p>§ 3 Indikationen</p>

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

LDL-Apheresen bei Hypercholesterinämie können nur durchgeführt werden bei Patienten mit:

- (1) familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung oder
- (2) schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann oder
- (3) isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl und LDL-Cholesterin im Normbereich sowie gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen).

Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen. [...]

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009:

[...] Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.

[...] Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- (1) eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- (2) eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt, oder
- (3) das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist, oder
- (4) eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL in Anlage XII: Nutzenbewertung nach

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	§ 35a SGB V: Lomitapid vom 6. Juni 2014 Festbetrag Simvastatin Verordnungsausschluss der Glitazone, AM-RL-Anlage III
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Aufbereitung der Evidenz im Anhang</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lomitapid Lojuxta®	<p>Lomitapid (Lojuxta®) 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.</p> <p>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.</p> <p>(FI Lojuxta 2013-12)</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine):	
Atorvastatin C10AA05 generisch	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Sortis ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (Gemischtes) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen.[...]</p> <p>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (</p> <p>FI Sortis® 2012-04)</p>
Fluvastatin C10AA04 generisch	<p>Dyslipidämie</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nichtpharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind.</p> <p>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</p> <p>Sekundärprävention schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention. [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Locol® 2013-01)
Lovastatin C10AA02 generisch	Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben. Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist. (FI Lovastatin-ratiopharm® 2012-05)
Pitavastatin C10AA08 Livazo®	Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo® 2012-09)
Pravastatin C10AA03 generisch	Hypercholesterinämie Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist. Primäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis [...]. Sekundäre Prävention Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren [...]. (FI Pravastatin STADA® 2012-03)
Rosuvastatin C10AA07 Crestor®	Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</p> <p>Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse [...], in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.</p> <p>(FI Crestor® 2012-12)</p>
<p>Simvastatin</p> <p>C10AA01</p> <p>generisch</p>	<p>Hypercholesterinämie</p> <p>Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder kombinierten Hyperlipidämie, begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p>Kardiovaskuläre Prävention</p> <p>Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie [...].</p> <p>(FI Simvastatin-ratiopharm® 2012-10)</p>
Fibrate:	
<p>Gemfibrozil</p> <p>C10AB04</p> <p>generisch</p>	<p>[...] unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p>Primäre Prävention: Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...]</p> <p>(FI Gevilon® 2011-05)</p>
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder):	
<p>Colestyramin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Lipocol-Merz® Kautablette mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C10AC04 generisch	<p>denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</p> <p>Lipocol-Merz® Kautablette als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. [...]</p> <p>(FI Lipocol-Merz® 2011-01)</p>
Colesevelam C10AC04 Cholestagel®	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterol-(LDL-C)-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.</p> <p>Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden. [...]</p> <p>(FI Cholestagel® 2012-02)</p>
Andere Lipidsenker:	
Ezetimib C10AX09 Ezetrol®	<p>Primäre Hypercholesterinämie</p> <p>[...]</p> <p>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</p> <p>[...]</p> <p>Eine positive Wirkung von EZETROL auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen.</p> <p>(FI Ezetrol® 2013-07)</p>
Ezetimib/ Simvastatin	<p>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</p> <p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>C10BA02 Inegy®</p>	<p>können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten.</p> <p>[...] Es wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg–40 mg) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert</p> <p>Eine positive Wirkung von Ezetimib auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde noch nicht nachgewiesen. [...]</p> <p>(FI Inegy® 2014-07)</p>
<p>Atorvastatin/ Amlodipin C10BX03 Lidorat®</p>	<p>[...] Behandlung von Bluthochdruck bei erwachsenen Patienten (mit oder ohne chronisch stabilen Erkrankungen der Herzkranzgefäße und/oder Prinzmetal-Angina) als Substitutionstherapie für Patienten, die unter der kombinierten Behandlung mit Amlodipin und Atorvastatin in gleicher Dosierung wie in diesem Kombinationspräparat angemessen eingestellt sind und auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - primäre Hypercholesterinämie (einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Form) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb der Fredrickson Klassifikation)); - homozygote familiäre Hypercholesterinämie, - Notwendigkeit der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird [...], zusätzlich zur Reduktion weiterer Risikofaktoren. [...]</p> <p>(FI Lidorat® 2013-02)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	191
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	191
Systematische Recherche:	191
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	196
Literatur:	198

Indikation für die Recherche: *“familiäre homozygote Hypercholesterinämie ”*

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: keine Beschränkung

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.12.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 805 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurde 89 Quelle eingeschlossen.

Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

DALI: adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión
FH: Familiäre Hypercholesterinämie

G-BA

<p>Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen [2] Therapeutische Hämaferese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V.</p> <p>Stand: 25.07.2003</p>	<p><u>„Schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien (einschließlich der Indikation Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankung ohne primäre Fettstoffwechselstörung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Indikationen schwere familiäre Hypercholesterinämie homozygoter und heterozygoter Ausprägung (Typ IIa) und andere schwere therapierefraktäre Hypercholesterinämien zur LDL-Apherese sind seit 1990 in den Richtlinien des Bundesausschusses vorgesehen • Die aktuelle Recherche zeigte, dass es keine validen Studien gibt, welche die LDL-Apherese in Bezug auf relevante klinische Outcome-Parameter (Morbidität wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK und Mortalität) evaluieren • Ein bestimmter Schwellenwert, auf den das LDL gesenkt werden sollte, bis zu dem eine relevante Verbesserung klinischer Outcomes zu erreichen ist, ist nicht wissenschaftlich belegt • Es konnten keine Studien gefunden werden, in denen sich eines der 5 derzeit in Deutschland nach dem MPG zugelassenen Verfahren zur LDL-Apherese in Bezug auf klinisch relevante Endpunkte als überlegen erwiesen hat • Für bestimmte schwere, therapierefraktäre Krankheitsverläufe sind derzeit keine therapeutischen Alternativen gesichert. Die derzeit geltenden Regelungen des Bundesausschusses zur LDL-Apherese sollten unter der Auflage beibehalten werden, dass die LDL-Apherese nur bei konventionell "austherapierten" Patienten als ultima ratio in Frage kommen kann. Ein unzureichender Behandlungserfolg nach Statintherapie und/oder Therapie mit Cholesterin-Absorptionshemmern, ggf. auch in Kombination mit Statinen oder eine Unverträglichkeit müssen nachgewiesen sein."
---	---

Cochrane Reviews

<p>Malhotra A et al, 2014 [5] Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia.</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>To examine whether a cholesterol-lowering diet is more effective in reducing ischaemic heart disease and lowering cholesterol than no dietary intervention in children and adults with familial hypercholesterolaemia. Further, to compare the efficacy of supplementing a cholesterol-lowering diet with either omega-3 fatty acids, soya proteins, plant sterols or plant stanols.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Kinder und Erwachsene familiärer Hypercholesterinämie.</p>
--	--

	<p><u>Intervention:</u> Cholesterol-lowering diet or any other dietary intervention intended to lower serum total and LDL cholesterol, for a period of at least six months. When dietary treatment had been used as a control in a trial of cholesterol-lowering drugs, these trials were excluded. However, trials were included in the review when the only difference between the control and treatment groups was the diet, for example, if a drug treatment alone was compared to the same drug treatment in combination with dietary treatment. Trials where one form of modified dietary intake was compared to another form of dietary intake were included if the comparison was done in a head-to-head comparison.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Inzidenz ischämischer Herzkrankheit; Anzahl Todesfälle; Alter bei Eintritt des Todes</p> <p>Suchzeitraum bis August 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=453)</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p>No conclusions can be made about the effectiveness of a cholesterol-lowering diet, or any of the other dietary interventions suggested for familial hypercholesterolaemia, for the primary outcomes: evidence and incidence of ischaemic heart disease, number of deaths and age at death, due to the lack of data on these. Large, parallel, randomised controlled trials are needed to investigate the effectiveness of a cholesterol-lowering diet and the addition of omega-3 fatty acids, plant sterols or stanols, soya protein, dietary fibers to a cholesterol-lowering diet.</p>
--	--

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

<p>Atienza Merino [1]</p> <p>Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia</p>	<p>Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese (14 Beobachtungsstudien eingeschlossen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • “The DALI technique reduced LDL cholesterol by a mean of 65.9% and immunoabsorption by 62.7%. In general, LDL-apheresis significantly improved the incidence and severity of angina and dyspnea in patients with cardiovascular disease, reduced the critical variables by a high percentage, and in all cases led to a low percentage of adverse effects.”
---	---

<p>familiar. [Low density lipoprotein apheresis as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia]. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIAT) 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schlussfolgerung der Autoren: "When it comes to reducing LDL cholesterol levels, the comparative effectiveness of both techniques appears to be similar, though more information is available on the DALI system. Reports show a high percentage of clinical improvement and a reduction in the appearance of critical cardiovascular episodes in the long term. These techniques would thus seem to be safe, with no evidence of adverse effects in 95% of sessions." • "The scientific evidence shows LDL-apheresis to be an effective and safe technique as coadjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia. It is recommended in cases of homozygous familial hypercholesterolaemia and heterozygous familial hypercholesterolaemia with coronary disease that remains progressive and symptomatic in the face of hypolipaeamic drug therapy at maximum dosages."
<p>Zechmeister et al. [9]</p> <p>Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht.</p> <p>Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.</p>	<p>Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese. 10 Artikel eingeschlossen (3 Fall-Kontroll-Studien, 3 Fallserien, 3 syst. Reviews*).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren: <ul style="list-style-type: none"> - "Die vorhandene Evidenz deutet auf einen möglichen Nettonutzen der evaluierten Intervention bei der Morbidität und Mortalität koronarer Herzerkrankungen hin, die Qualität der Evidenz ist jedoch insgesamt sehr niedrig." - „Die zehn identifizierten Studien geben Hinweise auf eine Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik und deuten auf eine Senkung der Mortalität durch die LDL-Apherese hin. Die Frage nach reduzierter kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität oder verbesserter Lebensqualität lässt sich aber nicht verlässlich beantworten.“ - „Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen (1–13% der durchgeführten Einzelbehandlungen) sind vorübergehende Übelkeit und Erbrechen sowie Hypotonie. Schwerere Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Schock werden – sofern extra angegeben – bezogen auf alle Behandlungen als selten beschrieben (< 1%).“ <p>* Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004.</p>

Leitlinien

<p>National Institute for Health and Clinical Care (NICE) [6] Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71).</p> <p>London: NICE 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "Healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of adults and children/young people with <u>homozygous FH</u> (see recommendations 1.1.5 and 1.1.16). The timing of initiation of LDL apheresis should depend on factors such as the person's response to lipid-modifying drug therapy and presence of coronary heart disease." • "In exceptional instances (such as when there is progressive, symptomatic coronary heart disease, despite maximal tolerated lipid-modifying drug therapy and optimal medical and surgical therapy), healthcare professionals should consider offering LDL apheresis for the treatment of people with <u>heterozygous FH</u>. This should take place in a specialist centre on a case-by-case basis and data recorded in an appropriate registry." • "There is limited evidence to inform specific indications for LDL apheresis in people with <u>heterozygous FH</u>. In addition, there is limited published evidence on the cardiovascular outcome of such patients treated with LDL apheresis."
<p>Reiner et al. [7]</p> <p>ESC/EAS Guidelines for the management</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "Rare patients with severe hyperlipidaemias, especially homozygous and severe heterozygous FH, require specialist evaluation and consideration of the need for LDL apheresis. By this expensive but effective technique, LDL and Lp(a) are removed from plasma during extracorporeal circulation weekly or every other week. Clearly this is a procedure that is only per-

<p>of dyslipidaemias.</p> <p>European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818</p>	<p>formed in highly specialized centres.” (keine GoR und LoE Verknüpfung)</p>
<p>Empfehlungen der “National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia” (Anmerkung FBMed: nicht systematisch/Evidenz-basiert)</p>	
<p>Goldberg et al. [3]</p> <p>Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S1-S8.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “LDL apheresis is a U.S. Food and Drug Administration approved medical therapy for patients who are not at LDL cholesterol treatment goal or who have ongoing symptomatic disease.” • “ In patients who, after six months, do not have an adequate response to maximum tolerated drug therapy, LDL apheresis is indicated according to these guidelines: <ul style="list-style-type: none"> - Functional <u>homozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL). - Functional <u>heterozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 300 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 330 mg/dL) and 0-1 risk factors. - Functional <u>heterozygous</u> FH patients with LDL cholesterol ≥ 200 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 230 mg/dL) and high risk characteristics such as ≥ 2 risk factors or high lipoprotein (a) ≥ 50 mg/dL using an isoform insensitive assay. - Functional <u>heterozygotes</u> with LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL (or non-HDL-C ≥ 190 mg/dL) and very high-risk characteristics (established CHD, other cardiovascular disease, or diabetes).”
<p>Ito et al. [4]</p> <p>Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S38-S45.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalt identisch zu Goldberg et al. 2011
<p>Robinson et al. [8]</p> <p>Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.</p> <p>J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S18-S29.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “In extreme cases, LDL apheresis effectively removes Lp(a), although randomized trials of CVD risk reduction are lacking.” • “LDL apheresis lowers LDL cholesterol similarly to maximal lipid-lowering drug therapy, and is the only treatment that substantially lowers Lp(a). No randomized trials of LDL apheresis have been performed, but it is reasonable to assume reductions in CVD events are proportional to the degree of LDL cholesterol lowering. LDL apheresis should be considered in high risk adult FH patients, such as those with overt CVD who are refractory to therapy and in those who are intolerant to drug therapy”

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.12.2014**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	2452
2	(hyper-cholesterolem* or hyper cholesterolem* or hypercholesterolem* or hyper-cholesterolaem* or hyper cholesterolaem* or hypercholesterolaem*):ti,ab,kw	4648
3	therapy:ti,ab,kw or therapies:ti,ab,kw or treatment*:ti,ab,kw or treat:ti,ab,kw or reduce*:ti,ab,kw or decrease:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw	52289
4	(maximal lipid lowering therapy):ti,ab,kw	19
5	#1 or #2	4648
6	#3 or #4	52289
7	#6 and #5	3756
8	#7 from 2009-2014	839

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	21949
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])	27219
3	#1 OR #2	38217
4	(((((((((therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract]) OR decrease[Title/Abstract]) OR lower[Title/Abstract]) OR therapeutic*[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract])) OR (drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract]))	6261972
5	#3 AND #4	19857
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	538
7	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((re-	404

	view*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))	
8	#6 OR #7	700
9	(#8) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/08"[PDAT])	224

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	"hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	21949
2	(hyper-cholesterolem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract] OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract] OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract])	27219
3	#1 OR #2	38217
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])	426
5	(#4) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/08"[PDAT])	94

Literatur:

1. **Atienza MG.** [Low density lipoprotein apheresis as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia]. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. Santiago de Compostela (ESP): Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) 2011; Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2011/ 01. <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/CT2011-01-ldl-aferesis.pdf>, Zugriff am 08.12.2014.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß §135 Abs.1 SGB V. Siegburg (GER): G-BA 2003; <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>, Zugriff am 08.12.2014.
3. **Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE.** 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.
4. **Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM.** Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S38-S45.
5. **Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S.** Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. Cochrane Database of systematic Reviews 2014; (CD001918).
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71, Review decision date: November 2014). London (UK): NICE 2008; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/guidance-identification-and-management-of-familial-hypercholesterolaemia-pdf>, Zugriff am 09.12.2014.
7. **Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi I, Storey RF, Wood D.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32 (14): 1769-818.
8. **Robinson JG, Goldberg AC.** Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S18-S29.
9. **Zechmeister I, Mathis S, Guba B, Gartlehner G.** Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009; 104 (1): 1-9.