

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**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**

Vom 5. Juni 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lomitapid ist der 15. Dezember 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Dezember 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 der VerfO wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Dossiereinreichung nicht in Anspruch genommen.

Die Prüfung der Vollständigkeit des Dossiers ergab, dass nicht alle nach 5. Kapitel § 9 VerfO vorzulegenden Unterlagen und Angaben für Lomitapid vollständig vorlagen. Mit Schreiben vom 8. Januar 2014 wurde eine Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Absatz 1 VerfO) an den pharmazeutischen Unternehmer gestellt. Ergänzende Unterlagen sind fristgerecht am 16. Januar 2014 eingegangen.

Die abschließende Vollständigkeitsprüfung ergab formale Mängel, die zur Unvollständigkeit entsprechend § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V führen, unter anderem eine unvollständige

bibliographische Literaturrecherche, fehlende Volltexte, nicht zu öffnende RIS-Dateien sowie strukturelle Mängel, welche vor allem die Zuordnung und Verortung der dargestellten Nachweise betreffen.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Lomitapid einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Lomitapid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Legt ein pharmazeutischer Unternehmer die für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V erforderlichen Nachweise entsprechend der Vorgaben nach 5. Kapitel § 17 Absatz 1 S.6 VerfO nicht vollständig vor, können diese im laufenden Bewertungsverfahren nicht mehr nachgereicht und berücksichtigt werden. Dies folgt aus § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V, der für den Fall einer unterbliebenen oder nicht vollständigen Vorlage der erforderlichen Nachweise anordnet, dass der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels als nicht belegt gilt. Damit korrespondiert die Regelung in § 4 Absatz 4 Satz 1 AM-NutzenV, wonach der G-BA (nur) fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Hinsichtlich der Berücksichtigung der fehlenden Nachweise im laufenden Bewertungsverfahren ist dem G-BA damit kein Ermessen eingeräumt. Dem entsprechend bestimmt 5.Kapitel, § 17 Absatz 1 Satz 6 VerfO, dass, wenn der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung zur Vorlage der erforderlichen Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Arzneimittels und Mitteilung des G-BA über die nachzureichenden erforderlichen Angaben nicht oder nicht vollständig vorlegt, der G-BA die Feststellung trifft, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2014 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lomitapid (Lojuxta[®]) gemäß Fachinformation (Stand Dezember 2013):

Lomitapid (Lojuxta[®])¹ ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Lomitapid als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Fachinformation Lojuxta[®] (Lomitapid; Stand Dezember 2013)

- a) 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
- b) 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 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 Absatz 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/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 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-Cholesterins vor, wie sie prinzipiell auch bei anderen Formen der familiären Hypercholesterinämie angewendet werden. Angesichts der Notwendigkeit einer massiven LDL-Cholesterin-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-Cholesterin-Senkung nicht erreicht werden, stellt die LDL-Apherese die Therapie der Wahl dar. Diese kann ggf. zusätzlich zu einer lipidsenkenden Therapie erfolgen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lomitapid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Begründung:

Bei der HoFH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:860 000 bis 1:1 000 000 und einer Anzahl der in Deutschland für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten von 61-71 Erwachsenen. Die Zulassung von Lomitapid (Lojuxta®) durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) erfolgte unter besonderen Umständen (exceptional circumstances). Lomitapid (Lojuxta®) erhielt keinen Orphan Drug Status.

Die Zulassung erfolgte mit Auflagen wie einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) und der Erhebung weiterer Studiendaten (siehe auch unter Abschnitt 2.3: Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung).

Es werden somit neue Daten erwartet, die eine Befristung rechtfertigen. Zum einem besteht ein globales Register (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER), in dem eine Registrierung von bis zu 40 Patienten im ersten Jahr nach Zulassung zu erwarten ist (in den USA ist Lomitapid seit dem 21. Dezember 2012, in der EU seit dem 31. Juli 2013 zugelassen). Zudem laufen derzeit zwei Medikamenteninteraktionsstudien im Zusammenhang mit Cyp3A4-Inhibitoren, deren Abschluss bevorsteht sowie eine Extensionsstudie zur Zulassungsstudie, in welcher aktuell noch 9 Patienten eingeschlossen sind.

Vor diesem Hintergrund wird der Beschluss zum 15. Juni 2015 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sind zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lomitapid alle Daten, die bis zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden, vorzulegen. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lomitapid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Soweit dem pharmazeutischen Unternehmer mit der Vorgabe, für die erneute Nutzenbewertung alle Daten, die bis zu diesem Zeitpunkt erhoben wurden, nach Maßgabe der Anforderungen in 5. Kapitel § 9 VerfO in einem Dossier in vollständig aufbereiteter Form vorzulegen, ermöglicht wird, Daten nachzureichen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der Regelung in § 35a Absatz 1 S.5 SGB V nicht berücksichtigt werden konnten, steht dem die Stichtagsregelung in § 35a Absatz 5b SGB V nicht entgegen. Das hat seinen Grund darin, dass die mit der Zulassung des Arzneimittels verbundenen Auflagen es bedingen, eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen, um die im Wege der Erfüllung der Auflagen durch den pharmazeutischen Unternehmer generierten Daten für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels zeitnah berücksichtigen zu können. Eine sachgerechte Auswertung dieser Daten ist ohne Berücksichtigung der Unterlagen, die von dem

pharmazeutischen Unternehmer in dem vorliegenden Verfahren hätten vorgelegt werden müssen, nicht möglich.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss geht von 61-71 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^{2,3,4}. Bei einer Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland von 80,5 Mio.⁵ 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 (13,06 Mio)⁶ herausgerechnet. Hieraus ergibt sich eine Zielpopulation von 68-79 Patienten. Um die Zielpopulation für die GKV zu berechnen, ist von diesen Patienten der Anteil der privaten Krankenversicherung abzuziehen (10 %). Daraus ergibt sich die Anzahl der Patienten der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen von 61-71 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 werden als Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benannt. 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: 08.05.2014): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002578/WC500148549.pdf](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 erbringen.

² Moorjani, S. 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): 1303-1306

³ Walzer S. et al. (2013). Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 5 189 - 192. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S43087>

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). 2008. Identification and management of familial hypercholesterolemia (NICE clinical guideline 71)

⁵ Statistisches Bundesamt. Stand 2013. Website: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html> (letzter Zugriff 13.2.2014)

⁶ Statista. Stand 2012. Website: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/197780/umfrage/minderjaehrige-kinder-in-deutschland-nach-alter/> (letzter Zugriff 13.2.2014)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2014).

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 bewertende 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. 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.

Medikamentöse lipidsenkende Therapie^{4, 7, 8}

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 Simvastatin⁹. 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. Zu Wechselwirkungen zwischen Pravastatin und Lomitapid liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Demzufolge wurden die Dosierungshinweise der Fachinformation von Simvastatin 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

⁷ 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

⁸ Reiner et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 32, 1769–1818

⁹ 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

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, 20mg 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 40mg.

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.
- das Kombinationspräparat Ezetimib/Simvastatin. Es 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 entscheidet patientenindividuell über die Festsetzung des Behandlungsintervalls. Diese erfolgt zumeist 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 zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt 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 Grundpauschale für Fachärzte für Innere Medizin ohne Schwerpunkt und ggf. einer radiologischen Konsiliarpauschale. Als Grundlage für die Berechnung wurde der aktuelle EBM Katalog (Stand: 2. Quartal 2014) genutzt.

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 mit Schreiben eingegangen am 13. September 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. November 2013 statt, in welchem Herleitung und Auslegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtert wurden.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Lomitapid ist der 15. Dezember 2013.

Der G-BA stellte bei der formalen Prüfung des Dossiers fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung von Lomitapid erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht vollständig vorgelegt hat, so dass nach der Beratung der Ergebnisse der Prüfung im Unterausschuss am 28. Januar 2014 das Dossier als nicht vollständig beurteilt wurde.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am mit 17. März 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 29. April 2014 statt.

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 27. Mai 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers und Feststellung der Unvollständigkeit
AG § 35a	4. März 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	15. April 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Mai 2014 20. Mai 2014	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken