

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 27. November 2015

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 12 |
| 4. Verfahrensablauf | 12 |

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 Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) 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

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

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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 Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren) die Voraussetzungen zur Durchführung und Abrechnung von Apherese 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 Weiteren 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 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.

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 Lomitapiddosis 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.

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.

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

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 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.

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-Steuer (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:

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.

- 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 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 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 Dokuments 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