



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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf.....	11
5. Beschluss.....	13
6. Anhang.....	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	24
B. Bewertungsverfahren	31
1. Bewertungsgrundlagen	31
2. Bewertungsentscheidung	32
2.1 Nutzenbewertung	32
2.1.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.1.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.1.3 Therapiekosten	32
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1 Stellungnahme der Aegerion Pharmaceuticals GmbH.....	40
5.2 Stellungnahme der Sanofi Deutschland GmbH	92

5.3	Stellungnahme Prof. Klaus Parhofer (Klinikum der Universität München)	98
5.4	Stellungnahme Dr. Eugen Mengel (ZKJM Universitätsmedizin Mainz)	105
5.5	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	110
5.6	Stellungnahme der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	121
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.	127
D.	Anlagen	134
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	134
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	155

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

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:

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

¹ Fachinformation Lojuxta® (Lomitapid; Stand Dezember 2013)

- 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 homozygo-

ter 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

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.

2.4 Therapiekosten

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

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)

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 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:

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

- 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 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 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 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

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 5. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 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 22. Mai 2014 (BAnz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lomitapid wie folgt ergänzt:**

Lomitapid

Beschluss vom: 5. Juni 2014
In Kraft getreten am: 5. Juni 2014
BAnz AT 02.07.2014 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

1. Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

2. Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

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

Anzahl: ca. 61-71 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: 17. April 2014):

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 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))

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 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
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: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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
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
Gemfibrozil	kontinuierlich 1-2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese			
Lomitapid	5 oder 10 oder 20 mg	28	365 - 1095 ³
lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese			
Simvastatin	40 mg	100	365
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/ Simvastatin	10/40 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 - 730
ggf. 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 therapieresistenten Verläufen)			
LDL-Apherese	nicht zutreffend	nicht zutreffend	26 - 52
ggf. 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
Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)

² Jeweils größte Packung

³ 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.

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 1095 Tabletten pro Jahr, davon 730 Tabletten der Wirkstärke 20 mg und 365 Tabletten der Wirkstärke 40 mg.

Ezetimib/ Simvastatin	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 -1095 ⁴
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/ Simvastatin	10/80 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 - 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (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 €	26 289,91 € [1,80 € ⁶ ; 1589,00 € ⁷]
lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese		
Simvastatin ⁸	28,46 € (40 mg)	25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

⁵ Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2014.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

⁸ Festbetrag

Ezetimib/ Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil ⁸	25,50 € (600 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷]
	34,20 € (900 mg)	30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]
ggf. LDL-Apherese ⁹	-	985,09 €
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	-	985,09 €
ggf. lipidsenkende Therapie		
Simvastatin	19,93 € (20 mg)	17,42 € [1,80 € ⁶ ; 0,71 € ⁷]
	28,46 € (40 mg)	25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil	25,50 € (600 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷]
	34,20 € (900 mg)	30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]

⁹ Zusammensetzung: Sachkostenpauschale (Sachkostenliste Ambulantes Operieren), die für das Jahr 2013 auf € 970,00 festgesetzt wurde und aus der EBM Ziffer 13620 (LDL-Apherese – Zusatzpauschale ärztliche Betreuung) in Höhe von € 15,09 (149 Punkte, Stand.1. Februar 2014)).

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung		
Simvastatin	19,93 € (20 mg)	17,42 € [1,80 € ⁶ ; 0,71 € ⁷]
	28,46 € (40 mg)	25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Ezetimib/ Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil	25,50 € (600 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷]
	34,20 € (900 mg)	30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]

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
Lomitapid	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung ¹⁰	36,36 - 147,80 €	1	36,36 - 147,80 €

¹⁰ 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 (MR-Elastographie).

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese	
Lomitapid	342 707,76 - 1 028 123,27 €
lipidsenkende Therapie ¹¹	92,27 - 2 982,71 €
LDL-Apherese	25 612,34 - 51 224,68 €
zusätzliche GKV-Leistungen	36,36 - 147,80 €
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	25 612,34 - 51 224,68 €
lipidsenkende Therapie ¹¹	92,27 - 2 982,71 €
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 ¹¹	92,27 - 2 982,71 €

¹¹ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen:
von: 40 mg Simvastatin bis: 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juni 2014 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2015 befristet.

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

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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 5. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2014 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 22. Mai 2014 (BANz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lomitapid wie folgt ergänzt:

Lomitapid

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit LDL-Apheresen:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 61 – 71 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: 17. April 2014):

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

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



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 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])

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
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:
LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)

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



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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
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
Gemfibrozil	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

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

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

Lomitapid	5 oder 10 oder 20 mg	28	365 – 1 095 ³
-----------	----------------------	----	--------------------------

lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese

Simvastatin	40 mg	100	365
Colesevelam	625 mg	180	1 460 – 2 190
Ezetimib	10 mg	100	365
Ezetimib/Simvastatin	10/40 mg	100	365
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 – 730
ggf. 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 therapieresistenten Verläufen)

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

ggf. lipidsenkende Therapie

² Jeweils größte Packung

³ 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.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Behandlungen)
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
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
Gemfibrozil	600 oder 900 mg	100	365 – 730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) ⁶	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 €	26 289,91 € [1,80 € ⁶ ; 1589,00 € ⁷]

lipidsenkende medikamentöse Therapie mit oder ohne LDL-Apherese

Simvastatin ⁸	28,46 € (40 mg)	25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Ezetimib/Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil ⁸	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷] 30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]
ggf. LDL-Apherese ⁹	–	985,09 €

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	–	985,09 €
--------------	---	----------

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-Tab: 1. Mai 2014.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

⁸ Festbetrag

⁹ Zusammensetzung: Sachkostenpauschale (Sachkostenliste Ambulantes Operieren), die für das Jahr 2013 auf € 970 festgesetzt wurde und aus der EBM Ziffer 13620 (LDL-Apherese – Zusatzpauschale ärztliche Betreuung) in Höhe von € 15,09 (149 Punkte, Stand 1. Februar 2014).



Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
ggf. lipidsenkende Therapie		
Simvastatin	19,93 € (20 mg) 28,46 € (40 mg)	17,42 € [1,80 € ⁶ ; 0,71 € ⁷] 25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Ezetimib/Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷] 30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]

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

Simvastatin	19,93 € (20 mg) 28,46 € (40 mg)	17,42 € [1,80 € ⁶ ; 0,71 € ⁷] 25,28 € [1,80 € ⁶ ; 1,38 € ⁷]
Colesevelam	205,31 €	192,75 € [1,80 € ⁶ ; 10,76 € ⁷]
Ezetimib	197,10 €	174,68 € [1,80 € ⁶ ; 20,62 € ⁷]
Ezetimib/Simvastatin	224,65 € (10/40 mg oder 10/80 mg)	211,02 € [1,80 € ⁶ ; 11,83 € ⁷]
Gemfibrozil	25,50 € (600 mg) 34,20 € (900 mg)	22,55 € [1,80 € ⁶ ; 1,15 € ⁷] 30,56 € [1,80 € ⁶ ; 1,84 € ⁷]

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
Lomitapid	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung ¹⁰	36,36 – 147,80 €	1	36,36 – 147,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese	
Lomitapid	342 707,76 – 1 028 123,27 €
lipidsenkende Therapie ¹¹	92,27 – 2 982,71 €

¹⁰ 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 (MR-Elastographie).

¹¹ Die Spanne errechnet sich aus folgenden Tagesdosierungen:
von: 40 mg Simvastatin bis: 3,75 g Colesevelam + 10 mg Ezetimib.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr
LDL-Apherese	25 612,34 – 51 224,68 €
zusätzliche GKV-Leistungen	36,36 – 147,80 €
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	25 612,34 – 51 224,68 €
lipidsenkende Therapie ¹¹	92,27 – 2 982,71 €
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 ¹¹	92,27 – 2 982,71 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juni 2014 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juni 2015 befristet.

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

Berlin, den 5. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.1.1 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"

2.1.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.3 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 Ärztesgesellschaften 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 Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Lomitapid



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lomitapid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lomitapid
- **Handelsname:** Lojuxta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hypercholesterinämie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.03.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2014

Bemerkungen

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (349.8 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-92/info%20zur%20zVT_Lomitapid.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/92/>

18.03.2014

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lomitapid (Lojuxta®, Stand Juli 2013)

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.

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 Lomitapide 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

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

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.03.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(348.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2014
- Mündliche Anhörung: 29.04.2014

Stellungnahme abgeben

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/92/>

18.03.2014

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Lomitapid - 2013-12-15-D-093*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

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 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, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lomitapid - 2013-12-15-D-093* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. 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. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 29.04.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.04.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 29.04.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 23.04.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens²
- 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).

² Gemäß § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V: Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aegerion Pharmaceuticals GmbH	07.04.2014
Sanofi Deutschland GmbH	03.04.2014
Prof. Dr. Parhofer, Klinikum der Universität München	04.04.2014
Dr. Eugen Mengel; ZKJM Universitätsmedizin Mainz	07.04.2014
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.04.2014
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	07.04.2014
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)	07.04.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Deutschland	Hr. Dr. Bartsch
Aegerion Pharmaceuticals USA	Hr. Dr. Sumeray
Hogan Lovells für Aegerion Pharmaceuticals GmbH	Hr. Dr. Schickert
MARs GmbH für Aegerion Pharmaceuticals GmbH	Hr. Dr. Walzer
Sanofi Deutschland GmbH	Fr. Dr. Rosenfeld
Sanofi Deutschland GmbH	Hr. Dr. Dippel
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	Hr. Prof. Dr. März

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Datum	7. April 2014
Stellungnahme zu	Lomitapid / Lojuxta®
Stellungnahme von	Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lomitapid ist zugelassen für die Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ("HoFH"): HoFH ist eine sehr seltene Erkrankung. HoFH-Patienten haben sehr hohe LDL-C Werte, obwohl die meisten bereits eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung erhalten – und sich oftmals sogar zusätzlich einer regelmäßigen LDL-Apherese unterziehen. In Deutschland gibt es nur eine kleine Anzahl von Patienten, die an dieser Krankheit leiden und für die Behandlung mit Lomitapid in Frage kommen. Für diese Patienten ist Lomitapid eine sehr wertvolle zusätzliche Therapieoption. Lomitapid ist das erste und einzige Produkt der Aegerion Pharmaceuticals GmbH („Aegerion“). Folglich ist dies das erste Dossier, das Aegerion in Deutschland erstellt hat. Außerdem ist Lomitapid ein Arzneimittel für ein äußerst seltenes Leiden – also ein „Ultra Orphan Drug“ – und Aegerion entsprechend ein Ultra-Orphan-Unternehmen. Daher sind Aegerions Ressourcen für die Dossier-Erstellung nicht vergleichbar mit denen großer pharmazeutischer Unternehmen oder auch Biotech-Unternehmen wie etwa von Genzyme oder Amgen. Wegen dieser beschränkten Ressourcen mag es kleine Fehler bei darstellerischen oder technischen Formalitäten im Dossier gegeben haben. Aegerion bittet den G-BA jedoch, das Dossier und diese Stellungnahme wohlwollend zu prüfen.	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 Literatur-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	recherche, 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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). <u>Befristung:</u> 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. <u>Begründung:</u> 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 einen 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.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Der G-BA kommt zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Lomitapid im Vergleich zu den Vergleichstherapien nicht nachgewiesen wurde. Nach Ansicht des G-BA war das von Aegerion eingereichte Dossier unvollständig, weshalb der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V als nicht nachgewiesen gelte. § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V lautet wie folgt: <i>Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.</i> § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V nennt also zwei alternative Voraussetzungen, die vorliegen müssen, um ein Dossier abzulehnen und	Siehe Ausführungen Seite 41 ff.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Zusatznutzen deswegen als nicht nachgewiesen anzusehen: Entweder wurden die erforderlichen Informationen <u>nicht fristgerecht eingereicht</u> oder die erforderlichen Informationen wurden <u>nicht vollständig eingereicht</u>. Wir glauben nicht, dass Aegerions Dossier eine dieser Voraussetzungen erfüllt. Aegerion brachte Lomitapid am 15. Dezember 2013 auf den Markt. Am 13. Dezember 2013 reichte Aegerion das Dossier für Lomitapid beim G-BA ein. Mit Schreiben vom 8. Januar 2014 forderte der G-BA weitere Informationen und Unterlagen an. Aegerion reichte sämtliche verlangten Informationen und Unterlagen fristgerecht am 16. Januar 2014 als Anhang zum ursprünglichen Dossier ein (im Folgenden: „Anhang“, gemeinsam mit der am 13. Dezember 2013 eingereichten Unterlage „Dossier“). Somit hat Aegerion die verlangten Informationen fristgerecht eingereicht. Mit Schreiben vom 17. März 2014 hat der G-BA Aegerion mitgeteilt, dass ein Zusatznutzen für Lomitapid aufgrund formaler Mängel des eingereichten Dossiers als nicht belegt gilt. Die formalen Unzulänglichkeiten wurden in einer Anlage zu diesem Schreiben aufgeführt (vgl. die <i>Anlage: Information zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers</i>). In dieser Anlage kommt der G-BA zu dem folgenden Schluss: <i>Es wurden Mängel hinsichtlich der formalen Vollständigkeit, die zur Unvollständigkeit entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V führen, festgestellt.</i> Aegerion bittet den G-BA diese Schlussfolgerung, dass das von Aegerion eingereichte Dossier unvollständig ist, in Hinblick auf die	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in dieser Stellungnahme dargelegten Erklärungen zu überdenken. Berücksichtigt man die speziellen Umstände, die im Folgenden in dieser Stellungnahme erörtert werden, sind die Einwände des G-BA teils unberechtigt, teils beziehen sie sich auf nur geringfügige formale Ungenauigkeiten im eingereichten Dossier. Aegerion erscheinen sie nicht das Ausmaß zu haben, das erforderlich ist, um ein Dossier wegen Unvollständigkeit gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zurückzuweisen. Eine Unvollständigkeit des Dossier setzt voraus, dass die vom G-BA verlangten Informationen nicht geliefert wurden (§ 17 Abs. 1 Satz 6 in Kapitel 5 G-BA-VerfO). Das Dossier für Lomitapid enthielt aber sämtliche erforderlichen und verlangten Informationen. Im Folgenden führen wir die vom G-BA in der Anlage zu seinem Schreiben an Aegerion vom 17. März 2014 geltend gemachten formalen Einwände und unsere jeweilige Antwort dazu auf: 1. <i>Bibliographische Literaturrecherche (für den indirekten Vergleich) - Unvollständiges Flussdiagramm:</i> a) <i>Fehlende Datumsangabe im Flussdiagramm für die durchgeführte Recherche</i> b) <i>Unvollständige Illustration des Selektionsprozesses,</i> c) <i>Fehlende Angaben über verbleibende relevante Treffer am Ende des Selektionsprozesses</i>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Obwohl der G-BA die Seite, auf der das bemängelte Flussdiagramm aufgeführt ist, nicht ausdrücklich nennt, gehen wir davon aus, dass sich die obengenannte Anmerkung des G-BA auf das gleichermaßen auf den Seiten 24 und 40 des Anhangs dargestellte Flussdiagramm bezieht. Wir glauben nicht, dass der formale Einwand des G-BA hinsichtlich dieses Flussdiagramms ausreicht, um das Dossier als unvollständig anzusehen. Dies ergibt sich aus folgenden Gründen: <u>Zu a)</u> Es ist richtig, dass Aegerion das Datum, an dem die Recherche vorgenommen wurde, im Flussdiagramm selbst nicht angegeben hat. Das Datum ist jedoch jeweils in unmittelbarer Nähe der Flussdiagramme angegeben, nämlich dort, wo die im Flussdiagramm dargestellte Recherche in den drei Datenbanken beschrieben wird (Seiten 22 und 23 sowie 38 und 39). Somit ist das Datum der Recherche deutlich und ausdrücklich angegeben. Es fehlen keine Informationen und das Dossier ist in Bezug auf diese Information nicht unvollständig. Der einzige Einwand in Bezug auf Informationen zum Datum der Recherche ist damit wohl, dass diese Information nicht im Flussdiagramm selbst enthalten ist, sondern nur in der Beschreibung der Recherche, die ja im Flussdiagramm zusammenfassend dargestellt wird. Dies trifft zwar zu, jedoch war die Information im Dossier enthalten und sie war auch weder versteckt noch musste	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach ihr gesucht werden. Somit war das Dossier in dieser Hinsicht vollständig, auch wenn die Information nicht zusätzlich auch noch im Flussdiagramm enthalten war. Darüber hinaus war es nicht zwingend erforderlich, das Datum der Recherche in das Flussdiagramm aufzunehmen. Die Dokumentenvorlage für Modul 4 (Version 20. Januar 2011, Seite 20 i.V.m. Seite 30) verlangt lediglich, dass sich die Darstellung der Literaturrecherche an dem vorgelegten Beispielflussdiagramm <i>orientieren soll</i> (Beispielflussdiagramm auf Seite 21 der Dokumentenvorlage samt Datumsangabe); dieses ist aber nicht zwingend so zu übernehmen. Die Tatsache, dass es in der alten Version der Dossier-Vorlage (Version 20. Januar 2011) keine zwingende Verpflichtung gibt, das Datum der Recherche im Flussdiagramm zu nennen, ergibt sich auch aus folgendem: Erst die neue Dossier-Vorlage (Version 18. April 2013) macht die ausdrückliche und verbindliche Vorgabe, dass das Datum im Flussdiagramm zu nennen ist („Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an“). Diese Anweisung ist in der alten Version der Dossier-Vorlage, die Aegerion verwendet hat und auch verwenden durfte, nicht enthalten. Somit ist es kein formaler Mangel des Dossiers für Lomitapid, dass das Datum der Recherche nicht im Flussdiagramm angegeben wird, wohl aber in der schriftlichen Beschreibung der Recherche, nämlich nur eine bzw. zwei Seite(n) vor dem Flussdiagramm. Dies macht das Dossier auch nicht unvollständig.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zu b)</u> Die Illustration des Selektionsprozesses im Flussdiagramm auf den Seiten 24 und 40 des Anhangs weicht in der Tat geringfügig von dem Flussdiagramm ab, das der G-BA zur Orientierung vorgibt. Jedoch fehlen auch insofern keine Informationen: - Aegerion erkennt an, dass die Anzahl der Gesamttreffer in allen drei durchsuchten Datenbanken nicht ausdrücklich im Flussdiagramm angegeben ist, wie dies das Beispielflussdiagramm des G-BA tut. Jedoch wird die Anzahl der Treffer in jeder der drei durchsuchten Datenbanken ausdrücklich angegeben und die Anzahl der Gesamttreffer kann durch Addition dieser angegebenen Zahlen ($636 + 873 + 27 = 1536$) leicht bestimmt werden. Die Anzahl der Gesamttreffer ist folglich indirekt im Flussdiagramm angegeben. Darüber hinaus wird die Anzahl der Gesamttreffer auch zwei Mal in der schriftlichen Beschreibung der Recherche, nämlich im Text direkt über den Flussdiagrammen (Seite 23 und Seite 39 des Anhangs) genannt, sowie auch auf Seite 37 des Anhangs. Somit fehlen auch in dieser Hinsicht keine Informationen und sie sind auch nicht schwer zugänglich. - Die Anzahl der Duplikate aus den drei Datenbankrecherchen wird nicht ausdrücklich im Flussdiagramm in einem separaten Kasten aufgezeigt. Im Flussdiagramm sind jedoch die Treffer in jeder der Datenbanken ($636 + 873 + 27$ Publikationen) und die Anzahl der Einzelpublikationen nach Eliminierung von Duplikaten deutlich aufgezeigt. Somit kann die Anzahl der eliminierten	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Duplikate leicht von den im Flussdiagramm aufgezeigten Informationen abgeleitet werden. Darüber hinaus hat Aegerion sowohl die Anzahl der Gesamttreffer (1536) als auch die Anzahl der nach Eliminierung der Duplikate verbleibenden Treffer (1081) im jeweiligen Text über den Flussdiagrammen (Seite 23 und Seite 39) deutlich angegeben. Auch daraus kann die Anzahl der eliminierten Duplikate leicht bestimmt werden ($1536 - 1081 = 455$). Das übrige Auswahlverfahren wird im Flussdiagramm analog dem Flussdiagramm in der Dossier-Vorlage widergegeben. Somit enthält das Dossier auch in dieser Hinsicht sämtliche verlangten Informationen. Wie oben erwähnt, stellt die nicht strikte Übernahme des Beispielflussdiagramms aus der Dossier-Vorlage keinen formalen Mangel dar und auch keine Rechtfertigung, das Dossier als unvollständig abzulehnen. <u>Zu c)</u> Der G-BA gibt nicht ausdrücklich an, welche Einzelheiten in Bezug auf die verbleibenden wesentlichen Treffer am Ende des Selektionsprozesses fehlen. Aegerion vermutet, dass der G-BA die Form, in der die entsprechenden Studien am Ende des Selektionsprozesses aufgezeigt werden, beanstandet. Dort hat Aegerion in seinem Dossier die folgenden Einzelheiten angegeben:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
85 Publikationen eingeschlossen zur Datenextraktion† • 50 Clinical Burden • 1 Ökonomie • 24 Epidemiologie • 7 Richtlinien • 12 Diagnostik • 22 Klinische Studien † indiziert ein Überlappen von Themen Das vorgeschlagene Beispielflussdiagramm (Seite 21 der Dokumentenvorlage zu Modul 4, Version 20. Januar 2011) sieht vor, dass die Anzahl der relevanten Publikationen und die Anzahl der Studien angegeben werden. Das Dossier zu Lomitapid gibt diese geforderten Informationen (gemeinsam mit einigen Zusatzinformationen) im letzten Kasten des Flussdiagramms an, auch wenn die Informationen ein wenig anders als im vorgeschlagenen Flussdiagramm des G-BA präsentiert werden: Die relevante Anzahl der Publikationen nach dem Selektionsprozess beträgt 85;	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Anzahl der Studien beträgt 22. Für die darauffolgende Prüfung des indirekten Vergleichs wurden alle 22 Studien analysiert. Die Analyse basierte auf der Relevanz der klinischen Studien für den indirekten Vergleich (gemäß Definition der drei Vergleichstherapien). Um einen indirekten Vergleich mit Lomitapid vorzunehmen, wurden die Studien dahingehend analysiert, ob die definierten Vergleichstherapien in den Publikationen zu diesen klinischen Studien behandelt wurden. Diese Analyse umfasste alle eingeschlossenen 22 Studien (gemäß der Angabe im Flussdiagramm). Von den 22 Studien wurden schließlich vier für den indirekten Vergleich verwendet. Diese vier Studien sind in den vier für den indirekten Vergleich relevanten Publikationen Cuchel 2013; Naito 1991; Raal 2010; Graesdal 2012 beschrieben, analysiert und besprochen. Diese Information, dass letztlich vier Publikationen zu vier Studien für den indirekten Vergleich verwendet wurden, ergibt sich klar aus Seite 37 des Anhangs. Dort werden diese vier Studien in der Tabelle 4-18a beschrieben. Somit enthält das Dossier auch in dieser Hinsicht sämtliche verlangten Informationen. 2. <i>Bibliographische Literaturrecherche/Anhang 4 C - Diskrepanzen in der Anzahl der im Anhang 4 C ausgeschlossenen Volltexte mit den Angaben im Abschnitt „Ergebnis der</i>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Informationsbeschaffung“</i> Anhang 4 C enthält eine Liste der Publikationen, die nach Volltext-Bewertung ausgeschlossen wurden sowie den speziellen Grund des Ausschlusses für jede Publikation. Unter „Ergebnisse der Informationsbeschaffung - für indirekte Vergleiche“ (Abschnitt 4.3.2.1.1 des Anhangs) wurde die Anzahl der nach Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen von Aegerion mit 170 beziffert. Somit sollte Anhang 4 C des Anhangs diese 170 Publikationen enthalten - zusammen mit dem jeweiligen Grund für ihren Ausschluss. Anhang 4 C des Anhangs von Aegerion enthält jedoch mehr als diese 170 Publikationen. Somit hat der G-BA Recht mit seiner Aussage, dass die Anzahl der ausgeschlossenen Volltexte laut der in Anhang 4 C enthaltenen Liste von den unter „Ergebnisse der Informationsbeschaffung“ (Abschnitt 4.3.2.1.1) aufgeführten Angaben abweicht. Diese Abweichung wurde durch einen Fehler bei der Erstellung des Anhangs 4 C verursacht. Der Fehler kann wie folgt erklärt werden: Nachdem Aegerion das Schreiben des G-BA vom 8. Januar 2014, mit dem weitere Informationen verlangt wurden, erhalten hat, führte Aegerion ein Update zur Literaturrecherche durch. Dieses Update diente dazu, die frühere initiale Literaturrecherche für das Dossier vom 13. Dezember 2013 zu aktualisieren, so dass die Ergebnisse der Recherche nicht älter als drei Monate sein würden. Wie erwartet, identifizierte die Update-Literaturrecherche neue, jüngere Publikationen. Die Abstracts der neu gefundenen	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Publikationen wurden unter den vorgegebenen Kriterien auf Einschluss bzw. Ausschluss geprüft. Nach dieser Abstract-Bewertung wurde die Mehrheit der Publikationen ausgeschlossen; und nur vier wurden als Volltextartikel zur weiteren Bewertung herangezogen. Nach der Volltext-Bewertung wurden drei der vier Publikationen ausgeschlossen und die verbleibende Publikation wurde zu den eingeschlossenen Publikationen hinzugefügt. Folglich aktualisierte Aegerion die Zahlen der in dem Abschnitt „Ergebnisse der Informationsbeschaffung“ (Abschnitt 4.3.2.1.1.) eingeschlossenen bzw. ausgeschlossenen Publikationen, d.h. es wurde schließlich angegeben, dass 170 Publikationen (statt vorher 167) nach der Volltext-Bewertung ausgeschlossen wurden. Als Aegerion ebenso die Liste der nach Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen für den entsprechenden Anhang 4 C erstellte, hat Aegerion dort richtigerweise die 167 früheren Publikationen, die nach der initialen Volltext-Bewertung (Alfano (Seite 125) bis Schetteler (Seite 148 des Anhangs)) ausgeschlossen worden waren, aufgeführt. Anstatt dort nun auch die drei neuen Publikationen, die in der neuen Volltext-Bewertung im Januar 2014 ausgeschlossen wurden, aufzulisten, hat Aegerion versehentlich 80 Publikationen hinzugefügt, die während der Update-Recherche schon in der Abstract-Bewertung ausgeschlossen worden waren bzw. die Duplikate von bereits vorher ausgeschlossen Publikationen waren. Dieser Fehler geschah als Publikationen aus einer internen Tabelle mit Ergebnissen aus der neuen Literaturrecherche transferiert wurden, um den Anhang 4 C zu erstellen. Die versehentlich zugefügten Publikationen wurden von einer internen Liste zusammengefügt, die hauptsächlich Publika-	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tionen enthielt, die bereits nach der Abstract-Bewertung ausgeschlossen wurden, sowie 12 Duplikate der 167 per Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen. Das ist der Grund, warum die in Anhang 4 C enthaltene Liste mehr als die 170 nach der Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen enthält. Beigefügt (Anlage 32)³² übersenden wir den korrigierten Anhang 4 C, aus dem die irrtümlich hinzugefügten Publikationen, die nach der Abstract-Bewertung ausgeschlossen worden waren, und jegliche Duplikate entfernt wurden und dem die drei neuen, zusätzlichen nach der Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen hinzugefügt wurden. Die Liste zeigt nun korrekt die 170 nach der Volltext-Bewertung ausgeschlossenen Publikationen zusammen mit dem jeweiligen Grund ihres Ausschlusses (einschließlich Graesdal et al 2012). Bitte beachten Sie, dass Graesdal et al 2012 – obwohl für diese Publikation das Ausschlusskriterium "weniger als 10 HoFH Patienten" erfüllt ist – in die wissenschaftliche und medizinische Diskussion im Dossier für den indirekten Vergleich hinsichtlich der einschlägigen Vergleichstherapie 3 eingeschlossen wurde. Aegerion erkennt an, dass der G-BA aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der in Anhang 4 C aufgelisteten Publikationen nicht mit der Anzahl der in Abschnitt 4.3.2.1.1 aufgeführten Publikationen übereinstimmt, formale Einwände erhoben hat. Aegerion ist sich bewusst, dass der G-BA aufgrund dieses Fehlers nicht erkennen konnte, welche der gelisteten Publikationen nun tatsächlich nach der Volltext-Bewertung ausgeschlossen wurden. Wir glauben jedoch nicht, dass das versehentliche Hinzufügen neu gefundener	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Publikationen, die nicht erst bei der Volltext-Bewertung, sondern bereits bei der Abstract-Bewertung ausgeschlossen wurden, ausreichen sollte, um das Dossier wegen Unvollständigkeit abzulehnen. Der Fehler, wie er nun oben erläutert wurde, stellt die Gültigkeit der Literaturrecherche selbst oder ihre Ergebnisse nicht in Frage. Die zusätzlich aufgelisteten Publikationen ändern nicht das relevante Ergebnis der Literaturrecherche und beeinträchtigen ihre Ergebnisse nicht. Überdies kann die Abweichung durch die vorstehende Erklärung nun als geringer Fehler bei der Übertragung der Publikationen von einer Tabelle in eine andere, nämlich von der internen Tabelle der Ergebnisse der Literaturrecherche in die Tabelle in Anhang 4 C, angesehen werden. Auch wenn Aegerion daher einsieht, dass ein Fehler gemacht wurde, so scheint dies nicht die Art von Fehler zu sein, die eine ausreichende Rechtfertigung dafür liefert, dass das Dossier als unvollständig im Sinne von § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angesehen wird. 3. <i>Modul 5 Dateien für Modul 4. Es fehlen die Volltexte</i> III) <i>http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730236?term=lomitapide&rank=7</i> IV) <i>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023742-79-IT</i>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit seinem Einwand bezieht sich der G-BA wohl auf die Anweisung auf Seite 8 (ähnlich auch auf Seite 16) seines Dokuments „Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ (Version 20. Januar 2011). Diese lautet wie folgt: <i>Die nachfolgende Liste zeigt in der Übersicht, welche Dokumente für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden und deshalb in Modul 5 abzulegen sind.</i> • <i>Volltexte der in den einzelnen Modulen zitierten und in den jeweiligen Referenzlisten aufgeführten Quellen (PDF-Dokumente)</i> Aegerion ist sich bewusst, dass in der Tat die oben angegebenen Links in der Referenzliste auf Seite 250 des Anhangs erwähnt wurden und dass PDF-Dateien zu den über diese Links zugänglichen Informationen nicht eingereicht worden sind. Dies ist jedoch keine Verletzung von formalen Anforderungen an das Dossier: - Die beiden Links beziehen sich nicht auf zitierte Literatur, d. h. bibliografische Quellen, zu denen Volltexte eingereicht werden müssen. Insbesondere verweisen die Links nicht auf Studienpublikationen. Die auf den verlinkten Webseiten zur Verfügung gestellten Informationen zeigen vielmehr die Ergebnisse der durchgeführten Recherche in den Datenbanken klinischer Prüfungen ClinicalTrials.gov bzw. International Clinical Trials Registry Site der WHO. Dies kann leicht in den Links als solche	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ersehen werden – selbst ohne den Link in einen Browser einzugeben. Denn beide Links zeigen in ihrem Text die jeweilige Website "clinicaltrials.gov" und "who.int/trialsearch". Folglich hätte der G-BA auch ohne die Eingabe des Links in einem Browser, d. h. ohne jegliche Amtsermittlung, sehen können, dass keine bibliografische Quelle angegeben wird, sondern vielmehr ein Studien-Suchergebnis, und dass somit kein Volltext eingereicht werden musste. - Da die darin enthaltenen Informationen sich nicht auf Studienpublikationen oder andere bibliografische Quellen beziehen, gab es für Aegerion keine Verpflichtung, diese überhaupt als Referenz zu nennen, und in keinem Fall eine Verpflichtung, PDF-Dateien dazu einzureichen. - Die Informationen waren durch den Link leicht zugänglich. Dieser verweist einfach auf Suchtreffer bezüglich Lomitapid-Studien, nämlich die Studie AEGR-733 (NCT00730236)³⁰ und die langfristige Verlängerung dieser Studie (NCT00943306)³¹, die beide im Dossier als Studien des pharmazeutischen Unternehmens genannt sind. D.h. der G-BA hat die notwendigen Informationen zu diesen Studien des pharmazeutischen Unternehmens. Es ist folglich zwar korrekt, dass die Volltexte nicht zur Verfügung gestellt wurden. Dies ist – aus unserer Sicht – jedoch keine Verletzung von formalen Anforderungen an das Dossier. Auch wenn der G-BA dies für einen formalen Mangel hält, ist dieser in jedem Fall geringfügig, da die Informationen zu den Studien im Dossier	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
enthalten sind. Er ändert nichts am eigentlichen Inhalt der eingereichten Dokumentation, so dass man deswegen das Dossier zu Lomitapid nicht als unvollständig im Sinne des § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V ablehnen kann. 4. <i>Modul 5 Dateien für Modul 4 - Die nachgereichten RIS-Dateien sind nicht zu öffnen.</i> Die RIS-Dateien funktionierten am Computer der regulatorischen Berater von Aegerion, bevor die Dateien an den G-BA versendet wurden. Aegerion waren daher bis zum Erhalt des Briefs des G-BA vom 17. März 2014, der den formalen Einwand enthielt, dass die Dateien beim G-BA nicht geöffnet werden konnten, keinerlei Probleme mit den eingereichten RIS-Dateien bekannt. Zudem konnten die früher eingereichten RIS-Dateien aus dem Dossier vom 13. Dezember 2013 beim G-BA geöffnet werden. Daher gab es für Aegerion gar keinen Grund, Bedenken hinsichtlich der neu vorgelegten RIS-Dateien zu haben. Aegerion ist leider nicht in der Lage zu überprüfen, ob eben jene Dateien, die sich nun beim G-BA befinden, technisch beschädigt sind, und – falls sie dies sind – wie dieser technische Fehler passieren konnte. Wenn der G-BA jedoch die RIS-Dateien nicht öffnen konnte, hatte der G-BA in jedem Fall die Möglichkeit, Aegerion zu kontaktieren, nachdem er das technische Problem bemerkt	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hatte. Aegerion hätte dann kurzfristig einen neuen Satz von RIS-Dateien gesendet, ohne dass dies die Bewertung verzögert hätte. Dies gilt umso mehr, wenn man bedenkt, dass Aegerion bereits im Dezember 2013 RIS-Dateien zur Verfügung gestellt hatte, die geöffnet werden konnten. Wenngleich der G-BA keine Verpflichtung haben mag, von Amts wegen Informationen einzuholen, glauben wir aber doch, dass er eine behördliche Verpflichtung hatte, Aegerion sofort über dieses Problem zu informieren und eine erneute Einreichung dieser Information (RIS-Dateien) zu fordern. Wenn eine Partei in einemungsverfahren nachvollziehbarerweise von einem für das Verfahren relevanten Problem nichts wissen kann, muss die Verwaltungsbehörde diese Partei entsprechend informieren. Diese Verpflichtung ergibt sich aus einer Fürsorgepflicht der Verwaltung (vgl. § 25 Verwaltungsverfahrensgesetz), aus dem Rechtsstaatsprinzip und aus den Grundrechten. Die RIS-Dateien, die im Januar 2014 eingereicht wurden, sind nochmals dieser Stellungnahme als Anlage 33 beigelegt³³. Über die obigen Beanstandungen hinaus hat der G-BA darauf hingewiesen, dass er in seinem Schreiben vom 8. Januar 2014 um Korrektur der strukturellen Mängel der ursprünglichen Dokumentation gebeten hatte und dass diese Korrekturen - nach Ansicht des G-BA - nicht ausreichend vorgenommen worden waren. Hierzu nennt der G-BA die folgenden Beispiele:	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- 4.3.2.1.1 <i>Ergebnis der Informationsbeschaffung – für indirekte Vergleiche: Der vorgegebenen Struktur der Modulvorlage wird weiterhin nicht gefolgt</i> - <i>Zuordnungen und Verortungen der angebrachten Nachweise sind nicht korrekt.</i> In der Tat enthält das Dossier zu Lomitapid geringfügige Abweichungen von der Dossier-Vorlage des G-BA. Die Abweichungen sind aber sachlich begründet: - Der Standarderklärungstext, der in der Dossier-Vorlage enthalten ist, wurde nicht 1:1 kopiert, da Frau [REDACTED] vom G-BA am 14. Januar 2014 am Telefon mitteilte, dass das nachzureichende Anhang-Dokument (wie am 16. Januar 2014 von Aegerion eingereicht) kein offizieller Teil des Dossiers ist. Es diene dem G-BA als zusätzliche Informationsquelle zur Beantwortung der offenen Fragen des G-BA vom 8. Januar 2014. Folglich müsse das Format des Anhangs nicht zwingend die Struktur der Dossier-Vorlage widerspiegeln. - Darüber hinaus ist Aegerion in seinem nachgereichten Anhang der Struktur der Dossier-Vorlage nicht 1:1 gefolgt, weil sich der Vorlagentext auf randomisierte klinische Studien (RCTs) für den indirekten Vergleichen bezieht, während es für den indirekten Therapievergleich (ITC) in HoFH aufgrund der seltenen Krankheitsmerkmale und der Evidenzbasis keine RCTs gibt.	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus unserer Sicht wäre die Verwendung des Standardtextes der Dossier-Vorlage verwirrend, weil bei Lomitapid vor allem Nicht-RCT-Daten in dem Anhang-Dokument diskutiert wurden. Hätte Aegerion etwa den Standard-Einführungstext der Dossier-Vorlage, der sich mit RCTs befasst, in sein Dokument eingefügt, wäre dies irreführend gewesen, angesichts der verwendeten Informationen für den ITC von Aegerion. Denn darin waren drei der vier verwendeten Studien Nicht-RCT-Studien. - Ähnliches gilt auch für die Tabellen in der Dossier-Vorlage, die sich auf RCTs beziehen. Sie sind nicht für die Studien geeignet, die für den indirekten Vergleich bei Lomitapid verwendet werden, da sie - bis auf eine - keine RCTs waren. Die einzige RCT, auf die verwiesen wurde, wurde nur hinsichtlich eines ihrer Studienarme diskutiert; daher war selbst für diese (randomisierte) Studie die vorgesehene Vorlagetabelle des G-BA nicht wirklich geeignet. Denn die anderen Studienarme, die in der Vorlagetabelle aufgeführt werden sollten, waren hier nicht relevant. Deshalb hat es Aegerion vorgezogen, lieber einen auf die konkrete Situation passenden Text vorzulegen, gefolgt von den Vorlagetabellen. <u>Zusammenfassung zur Ablehnung aufgrund formaler Unvollständigkeit:</u> Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass keiner der for-	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
malen Einwände des G-BA dazu führt, dass das Dossier als unvollständig zurückgewiesen werden und der Zusatznutzen von Lomitapid als nicht belegt angesehen werden kann: • Die Informationen, die in Bezug auf das Flussdiagramm verlangt wurden, werden entweder im erklärenden Text zum Flussdiagramm oder indirekt im Flussdiagramm selbst bereitgestellt bzw. waren aus den Angaben im Dossier anderweitig zu entnehmen. • Die Unterschiede zwischen dem Abschnitt „Ergebnisse der Informationsverschaffung“ und dem Anhang 4 C sind auf den Export von Publikationen aus einer Tabelle (interne Tabelle der Ergebnisse der Literaturrecherche) in eine andere Tabelle (in Anhang 4 C) zurückzuführen. Durch diesen Fehler wird die Literaturrecherche als solche und ihre Ergebnisse nicht in Frage gestellt. • Was die zwei fehlenden Textstellen betrifft, mussten diese Links nicht in den Referenzen angegeben werden, da sie nur zwei Rechercheergebnisse aus zwei Datenbanken für klinische Studien enthielten; nicht aber bibliographische Quellen. Außerdem wurden dem G-BA ausreichend Informationen zu den betreffenden Studien im Dossier bereitgestellt (z. B.: Studienberichte usw.) und die Informationen aus den Datenbanken konnten leicht unter Verwendung der bereitgestellten Links abgerufen werden. Auch in dieser Hinsicht lag also kein unvollständiges Dossier vor. • Über die technischen Probleme mit den RIS-Daten wurde	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aegerion nicht in Kenntnis gesetzt. Somit wurde Aegerion nicht die Gelegenheit gegeben, das Problem zu lösen, was Aegerion leicht und kurzfristig hätte machen können. Die fehlende Benachrichtigung Aegerions berücksichtigend, scheint dieses technische Problem nicht ausreichend zu rechtfertigen, dass das Dossier als unvollständig befunden wurde. • Die strukturellen Abweichungen des Dossiers von der Dossier-Vorlage des GBA sind gering. Des Weiteren sind sie hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass sich die Vorlage ausdrücklich auf randomisierte Studien beziehen, während Aegerion Studien für den indirekten Vergleich vorlegte, die keine RCTs waren. Im Licht der obigen Erläuterungen zu den Einwänden des G-BA hinsichtlich des eingereichten Dossiers, scheinen die Einwände nicht das Ausmaß zu haben, das für eine Ablehnung des Dossiers nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V erforderlich ist. Folglich bittet Aegerion den G-BA darum, seine Schlussfolgerung, dass das von Aegerion eingereichte Dossier unvollständig ist, zu überdenken. Aegerion bittet den G-BA, Abweichungen von der Dossier-Vorlage nicht als unvollständige Informationen auslegen, solange die Informationen bereitgestellt oder leicht abrufbar sind. Aegerion ist sich darüber im Klaren, dass aufgrund der kurzen Zeit, die dem G-BA für die Nutzenbewertung zur Verfügung steht, ein formaler Ansatz notwendig ist. Es ist aber auch zu berücksich-	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tigen, dass Rechtsmittel von Gesetzes wegen bis zum Ende des gesamten Verfahrens ausgeschlossen sind und die Bewertung Grundrechte Aegerions berührt. Daher ist bei der Bewertung formaler Beanstandungen und dem Schluss, diese führten zur Unvollständigkeit des Dossiers, keinen zu formalen Maßstab anzulegen.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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. 2 Ziff. 1	Anmerkung: In Bezug auf eine <u>zweckmäßige Vergleichstherapie</u> gab der G-BA folgendes an: <i>Für Lomitapide als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> a) <i>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) (i. F. „Vergleichstherapie 1“)</i> b) <i>für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung (i. F. „Vergleichstherapie 2“)</i>	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> 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: 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	In Bezug auf die <u>Vergleichstherapie 1</u> hat die systematische Literaturrecherche gezeigt, dass der international akzeptierte Standard der medizinischen Versorgung von HoFH-Patienten die kombinierte Anwendung einer maximal lipidsenkenden medikamentösen Therapie (LLT) und einer LDL-Apherese ist ^{6,7,8,9,10,12,13,14,18,21,24}. Diese Kombinationstherapie wird auch im neuen Consensus Statement der EAS zu familiärer Hypercholesterinämie (FH) empfohlen⁸. Kann eine LDL-Apherese durchgeführt werden, wird die Kombination dieser Behandlungen empfohlen, um den LDL-C-Spiegel in dieser Patientenpopulation so weit wie möglich zu senken^{8,10,26}. Diese Ergebnisse stimmen überein mit der Stellungnahme Aegerions gegenüber dem G-BA vom 9. November 2012 sowie mit den Expertenmeinungen, die während des wissenschaftlichen Beratungsgesprächs²⁵ angeführt wurden. Aegerion wies während der Beratung darauf hin, dass: a) die zweckmäßige Vergleichstherapie 1 (LDL-Apherese allein) nicht den Anforderungen der international anerkannten medizinischen Standardversorgung für HoFH-Patienten entspricht und dass b) aufgrund der Nicht-Einhaltung dieser Standards kaum veröffentlichte wissenschaftliche Evidenz vorliegt.	<u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Aus der systematischen Literaturrecherche geht hervor, dass nur eine Veröffentlichung zur Anwendung von LDL-Apherese ohne gleichzeitige LLT, nämlich eine japanische Veröffentlichung aus dem Jahr 1991, existiert²⁰. Die Studie wurde Anfang der 1990er Jahre durchgeführt. Die Lomitapid-Studie AEGR-733 wurde 2009 mit anderen lipidsenkenden Medikamenten und anderen LDL-Apherese-Verfahren durchgeführt. Aufgrund der voranstehenden Gründe war mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 1 nur ein qualitativer Vergleich möglich. Der Vergleich zeigte, dass es einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Anwendung von Lomitapid im Vergleich zur Apherese allein gab (im Dezember 2013 eingereichtes Dossier, Modul 3, S. 30-31; Modul 4, S. 159-160, 164). In Bezug auf die zweckmäßige <u>Vergleichstherapie 2</u> gab Aegerion während des wissenschaftlichen Beratungsgesprächs an, dass HoFH-Patienten normalerweise eine patientenindividuelle, maximal lipidsenkende medikamentöse Therapie als Teil ihres Therapiealgorithmus erhalten²⁵. Durch die systematische Literaturrecherche wurde bestätigt, dass bei HoFH-	Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:</u> 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Patienten der empfohlene und typischerweise angewendete Behandlungsweg die Anwendung einer individuell eingestellten Maximal-LLT ist, die in den meisten Fällen eine Kombination aus Statinen, Ezetimib und Gallensäurebindern beinhaltet^{1,7,11,24,26}. Daher musste die Analyse für die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 unter Verwendung publizierter Evidenz zur Wirksamkeit einer patientenindividuellen, maximal lipidsenkenden Therapie durchgeführt werden. Der Vergleich zeigte, dass es einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Anwendung von Lomitapid in dieser Patientenpopulation gab (im Dezember 2013 eingereichtes Dossier, Modul 3, S. 31; Modul 4, S. 160-161, 164). Da die publizierte Evidenz für beide vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien beschränkt war, weil sie nicht der Standardversorgung für HoFH-Patienten entsprachen, entschied sich Aegerion eine weitere Vergleichstherapie („<u>Vergleichstherapie 3</u>“), ins Dossier aufzunehmen. Folgende Vergleichstherapie wurde verwendet: c) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Apherese in Kombination mit einer maximal lipidsenkenden Therapie. Die Aufnahme der zweckmäßigen Vergleichstherapie 3 beruht auf der folgenden medizinischen Tatsache: Bei Patienten, die trotz einer kombinierten Anwendung von maximal lipidsenkender medikamentöser Therapie plus einer Diät den angestrebten LDL-C-Spiegel nicht erreichen, ist die Behandlungsempfehlung zahlreicher medizinischer Fachgesellschaften die Anwendung von LDL-Apherese zusätzlich zu den oben erwähnten Behandlungsmöglichkeiten^{6,7,8,10}. Dieser Behandlungsweg ist aktueller Versorgungsstandard für die HoFH-Patientenpopulation in Deutschland. Für diese Vergleichstherapie liegt veröffentlichte Evidenz vor und eine Analyse, die den Anforderungen für einen solchen Vergleich besser entspricht, kann durchgeführt werden. Der Vergleich wurde durchgeführt, indem HoFH-Patienten, die eine Maximal-LLT, Diät und Apherese² erhielten mit der HoFH-Patientenpopulation aus der veröffentlichten Phase-III-Studie AEGR-733 verglichen wurden, wobei diese Patienten mit Maximal-LLT, Diät, Apherese und Lomitapid therapiert wurden²². In dieser pivotalen Phase-III-Studie wurden die LDL-C-Spiegel von Patienten, die bei einer bereits bestehen-	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 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 massi-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	den lipidsenkenden Therapie zusätzlich mit Lomitapid behandelt wurden, verglichen mit den LDL-C-Ausgangswerten derselben Patienten während einer lipidsenkenden Therapie ohne Lomitapid, die sechs Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid gemessen wurden. Die lipidsenkende Basistherapie beinhaltete zudem eine Apherese bei 18 Patienten der Intention-to-Treat-Population (ITT-Population) innerhalb dieser pivotalen Studie. Alle Patienten führten ihre Basistherapie während der 26-wöchigen Wirksamkeitsphase fort. Dies bedeutet, dass Lomitapid zusätzlich zu den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten, in 18 Fällen auch zusätzlich zu einer Apherese, angewendet wurde und damit ein klarer Vergleich des LDL-C-Spiegels von Patienten, die zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie mit Lomitapid behandelt wurden mit dem LDL-C-Basiswert dieser Patienten (lipidsenkende Therapie ohne Lomitapid) ermöglicht wurde ²². Die Analyse dieser Vergleichstherapie zeigte, dass Lomitapid einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen erbrachte (im Dezember 2013 eingereichtes Dossier, Modul 3, S. 32, Modul 4; S. 161-164). Gemäß § 6, Abs. 3 des Kapitels 5 der G-BA Verfo hat die Vergleichstherapie den allgemein anerkannten Stand der me-	ven 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	dizinischen Erkenntnisse zu erfüllen. Entsprechend den dargestellten Ergebnissen schlägt Aegerion eine Änderung der Vergleichstherapie wie folgt vor: Vorgeschlagene Änderung: Der Vorschlag zum geänderten Absatz für die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet folgendermaßen: Für Lomitapide als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL-Apherese zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: a) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapieresistenten Verläufen) b) für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische	den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	<i>Therapie zur Lipidsenkung</i> (Die vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie in Abs. a wurde von Aegerion als Vergleichstherapie 3 ins Dossier aufgenommen. Die vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie in Abs. b wurde von Aegerion als Vergleichstherapie 2 ins Dossier aufgenommen.)	
S. 2 Ziff. 1	Anmerkung: In Bezug auf den <u>Zusatznutzen</u> von Lomitapid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der G-BA davon aus, dass der Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V nicht belegt wurde, da – nach Ansicht des G-BA – das Dossier unvollständig war. Wie bereits ausgeführt, bittet Aegerion den G-BA angesichts der dargelegten Erläuterungen in dieser Stellungnahme, seine Aussage, das von Aegerion eingereichte Dossier sei unvollständig, zu überdenken. Wie bereits auf Grundlage der medizinischen Informationen dargelegt, zeigt Lomitapid einen Hinweis für einen erhebli-	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,

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	chen Zusatznutzen im Rahmen des Wirksamkeitsvergleichs (eingereichtes Dossier im Dezember 2013, Modul 3, Seite 32; Modul 4 Seiten 161-164). Weiterhin ersucht Aegerion den G-BA, die besondere Tatsache zu berücksichtigen, dass HoFH eine sehr seltene genetische Erkrankung ist^{7,8,12,15}. Die vorläufige Nutzenbewertung des G-BA besagt, dass es in Deutschland 61 bis 71 geeignete Patienten für die Behandlung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gibt. Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) haben eine Prävalenzrate von 5 zu 10.000, wohingegen die Prävalenzrate für HoFH in Deutschland auf 1 zu 860.000¹⁵ geschätzt wird. (Die Extrapolation einer kürzlichen Publikation zu FH legt eine Prävalenzrate für HoFH von 6,25 zu 1.000.000⁸ nahe, was dennoch sehr gering ist.) Anders als die FDA, die Lomitapid als Orphan Drug für HoFH zugelassen hat, hat die Europäischen Arzneimittelagentur EMA Lomitapid nicht den Status eines Orphan Drug zugestanden. HoFH könne nicht als eine von der häufigeren Form der heterogenen FH (HeFH) abzugrenzende, selbstständige Erkrankung angesehen werden und das Genehmigungsverfahren erlaube keine „Unterformen“ von Krankheiten wie FH, es sei denn, dass das Arzneimittel ausschließlich bei dieser Unterform der Erkrankung wirken würde. Mangels Orphan Drug-Status in der	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 ein-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	EU hat Lomitapid keinen Anspruch auf die Ausnahmeregelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, nach der bei einem Orphan Drug kein Zusatznutzen nachgewiesen werden muss (also der Zusatznutzen mit der Zulassung bereits als belegt gilt). Dennoch trifft der Grund, der zur Ausnahmeregelung für Orphan Drugs führte, voll und ganz auf die Behandlung der HoFH-Patientenpopulation mit Lomitapid zu: Die Ausnahmeregelung für Orphan Drugs will dem Hersteller eines Orphan Drugs die Erstellung eines kompletten Dossiers ersparen; es gilt darüber hinaus als anerkannt, dass es bei Orphan Drugs grundsätzlich schwierig ist, klinische Daten zur Prognose von Morbidität und Mortalität bei einer ausreichenden Zahl von Patienten nachzuweisen, da es nur eine begrenzte Zahl von Patienten mit seltenen Leiden gibt. Auch wenn Aegerion die Ausnahmeregelung in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V aufgrund des fehlenden Status als Orphan Drug nicht beanspruchen kann, ist Aegerion der Ansicht, dass die medizinische Beurteilung des Dossiers für Lomitapid berücksichtigen sollte, dass Lomitapid für die Behandlung einer nicht nur seltenen, sondern extrem seltenen Krankheit indiziert ist und dass klinische Daten durch die Größe der HoFH-Patientenpopulation nur sehr begrenzt gewonnen werden können. Die EMA hat dies anerkannt, indem sie Lojuxta unter außergewöhnlichen	geräumt. 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. 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). <u>Befristung:</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lomitapid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Umständen zugelassen hat („approval under exceptional circumstances“). Daher sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid die klinischen Studiendaten, die die signifikante Wirkung von Lomitapid bei der Senkung von LDL-C in HoFH-Patienten zeigen, berücksichtigt werden. Ebenso sind die Daten zu indirekten Vergleichen von Lomitapid mit anderen lipidsenkenden Therapien entsprechend zu berücksichtigen. HoFH ist durch eine extreme Erhöhung des LDL-C-Spiegels gekennzeichnet². Dieser erhöhte LDL-C-Spiegel ist der Grund für eine fortschreitende Arteriosklerose bei der HoFH-Patientenpopulation, die früh einsetzende kardiovaskuläre Erkrankungen und einen vorzeitigen Tod verursachen^{7,8,11,12,13,14,26,29}. Bei den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten, auch wenn eine maximale Versorgung stattfindet, sind die LDL-C-Spiegel von HoFH-Patienten in der Regel weit von den empfohlenen therapeutischen Zielwerten entfernt. Dies führt dazu, dass trotz aller Anstrengungen die kardiovaskuläre Morbidität bei diesen Patienten fortschreitet^{2,13,14,18}. In internationalen Behandlungsempfehlungen wird ein LDL-C Zielwertspiegel für diese Patientenpopulation von unter 100 mg/dl^{8,10,26} angegeben. Lomitapid wurde als Zusatz zu bestehenden Therapien entwickelt, um den LDL-C-Spiegel der	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 einen 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.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	HoFH-Patienten weiter zu senken und es damit den behandelnden Ärzten zu ermöglichen, sich diesem Behandlungsziel anzunähern oder es sogar zu erreichen^{8,18,22,23}. Der primäre Endpunkt der AEGR-733-Studie war die Reduktion von LDL-C, da LDL-C ein international anerkannter Parameter für die klinische Behandlung von HoFH-Patienten ist. Die AEGR-733 Phase III-Studie zeigte, dass im Durchschnitt eine 26-wöchige Behandlung mit Lomitapid innerhalb der ITT-Population zu einer Reduktion des LDL-C von 40 % zusätzlich zur bestehenden Therapie und in der Completer-Population von 50 % zusätzlich zur bestehenden Therapie führte^{18,22,23}. Da HoFH eine sehr seltene Krankheit ist und randomisierte klinische Studien wegen der statistischen Beschränkungen aufgrund der kleinen Patientenpopulation per se nicht möglich sind⁷, konnte die Wirkung von Lomitapid auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht bestimmt werden. Allerdings ist die Senkung des LDL-C-Spiegels als Surrogatparameter in dieser Patientenpopulation für eine mögliche Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität medizinisch validiert und war auch die Basis der EMA Zulassung^{7,11,13,27,28,29}. Aegerion hat den potenziellen Effekt einer LDL-C-Reduktion in dieser Patientenpopulation auf kardiovaskuläre Morbidität	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 Nut-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	und Mortalität mit einer Modellanalyse berechnet. Bei dieser Modellanalyse wurden die Ergebnisse der LDL-C-Senkung während der pivotalen Studie mit Lomitapid in Bezug gesetzt zu berechneten Morbiditäts- und Mortalitätsraten aus Studien mit anderen lipidsenkenden Therapien. Die resultierenden berechneten Inzidenzraten ergeben eine modellierte Inzidenz für den Myokardinfarkt bei Gabe von Lomitapid von 0,2/100 Patienten/Jahr, für koronare Interventionen von 1,4/100 Patienten/Jahr und für Mortalität von 0,29/100 Patienten/Jahr. Im Vergleich dazu: - Vergleichstherapie 1: ein Vergleich war nicht möglich, da in der einzigen verfügbaren Veröffentlichung für diese Vergleichstherapie keine klinischen Daten vorlagen. - Vergleichstherapie 2: die modellierte Inzidenz lag für Myokardinfarkt bei 0,52/100 Patienten/Jahr, für koronare Interventionen bei 3,36/100 Patienten/Jahr, für Mortalität bei 0,58/100 Patienten/Jahr. - Vergleichstherapie 3: die modellierte Inzidenz lag für Myokardinfarkt bei 0,31/100 Patienten/Jahr, für koronare Interventionen bei 2,12/100 Patienten/Jahr, für Mortalität bei 0,40/100 Patienten/Jahr.	zens 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.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen von Lomitapid wird nach medizinischer Bewertung des Dossiers durch den G-BA festgesetzt. Hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit verweist Aegerion auf das Dossier und die obigen Ausführungen.	
S. 3 Ziff. 2	Mit Bezug auf die <u>Unterscheidung der HoFH von anderen Formen der Hypercholesterinämie</u> gab der G-BA folgendes an: <i>Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) ist eine sehr seltene, erblich bedingte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels, die zu einem pathologisch erhöhten Blutcholesterinspiegel führt und die durch zwei defekte Allele des „Low- Density Lipoprotein“ (LDL)-Rezeptor-Gens, oder durch zwei defekte Allele in Genen, die die LDL-Rezeptorfunktion beeinflussen (z. B. im Apolipoprotein-B-Gen und im PCSK9-Gen), ausgelöst wird.</i> An dieser Stelle muss ein weiteres Gen erwähnt werden. Das	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	LDLRAP1-Gen, welches zu ARH (autosomal rezessive Hypercholesterinämie) führt; diese ist eine Form von HoFH^{8,11,13,17,18}. Vorgeschlagene Änderung: <i>Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) ist eine sehr seltene, erblich bedingte Erkrankung des Cholesterinstoffwechsels, die zu einem pathologisch erhöhten Bluthochesterinspiegel führt und die durch zwei defekte Allele des „Low- Density Lipoprotein“ (LDL)-Rezeptor-Gens, oder durch zwei defekte Allele in Genen, die die LDL-Rezeptorfunktion beeinflussen (z. B. im Apolipoprotein-B-Gen LDLRAP1 und im PCSK9-Gen), ausgelöst wird.</i>	
S. 6 Ziff. 4	Anmerkung: In Bezug auf eine <u>nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie, LDL-Apherese</u>, gab der G-BA Folgendes an: <i>Eine begleitende medikamentöse lipidsenkende Therapie ist möglich.</i>	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> 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:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	Wie bereits oben dargestellt hat der G-BA zuvor den Antrag Aegerions zur Verwendung einer Kombinationstherapie aus LLT und Apherese als zweckmäßige Vergleichstherapie 1 abgelehnt. Dies steht unserer Meinung nach im Widerspruch zu der hiesigen Aussage, dass eine begleitende lipidsenkende Therapie ein Bestandteil des Behandlungsplans von HoFH-Patienten sei. Wir verweisen auf unsere bereits gemachte Feststellung ^{24,25}, dass die Anwendung einer gleichzeitigen LLT zusammen mit Apherese nicht nur möglich, sondern der empfohlene medizinische Versorgungsstandard für diese Patienten ist. Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA bestätigt, dass die gleichzeitige Anwendung einer LLT zusammen mit der LDL-Apherese dem medizinischen Versorgungsstandard für diese Patientenpopulation entspricht.	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 <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:</u> 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, Pi-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		tavastatin, 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 Mono-

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		therapie 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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		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

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
		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.
S. 7 ff. Ziff. 4	Anmerkung: In Bezug auf die <u>Behandlungsdauer</u> gab der G-BA Folgendes an. <i>Behandlungsmodus: LDL-Apherese: zyklisch, wöchentlich bis</i>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <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)
	14-täglich Daraus errechnet der G-BA 26-52 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Jüngste Daten zur Anwendung von Apherese bei schwerer Hypercholesterinämie in Deutschland bestätigen, dass das normale Behandlungsintervall für die LDL-Apherese einmal wöchentlich¹⁹ für ca. 80 % der Fälle ist. Ist die LDL-C-Reduktion bei diesem Intervall immer noch unzureichend^{3,4,5}, wird ein Behandlungszyklus von zweimal wöchentlich angewendet². Dies ist insbesondere für HoFH-Patienten von Bedeutung, da diese Patienten typischerweise die höchsten LDL-C-Spiegel aufweisen. Vorgeschlagene Änderung: Die Zahl der Apherese-Behandlungen wird in den Tabellen auf den Seite 7 (zur Behandlungsdauer) und Seite 8 (zum Verbrauch) der Nutzenbewertung des G-BA von 26-52 auf 52-104 pro Jahr geändert. Die Kosten der Apherese-Behandlung pro Jahr sind auf Seite 12 entsprechend anzupassen.	<u>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese</u> 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.

Literaturverzeichnis

1. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, and the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469–75.
2. Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: The results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2012; 6:331–339.
3. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* Nov 1 2008; 102(9):1199-1204.
4. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* Apr 2009; 13(2):121-128.
5. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* Jun 2008;12(3):195-201.
6. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen. Therapieoption: Lipid-Apherese. URL: http://www.lipid-li-ga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=111#therapieoption (letzter Zugriff: 23.01.2013).
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzneiverordnung in der Praxis*, Band 39, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), 3. Auflage 2012.
8. Nordestgaard B, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eu Heart J* 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehd273
9. Thompson GR et al. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease, *Atherosclerosis Supplement* 14 (2013) 67-70
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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* 2011; 217S: S1–S44.
11. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011 124(20):2202-2207.
12. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012; 223(2):262-268.
13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation.* Jun 2003; 111(12):1795-1803.

14. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 suppl):S1-S8.
15. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. 2013;5 189 - 192. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S43087>.
16. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 suppl:S 172-S177.
17. De Castro-Orós I, Pocovi M, Civeira F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *Appl Clin Genet.* 2010; 3:53–64.
18. Panno MD et al. Lomitapide: a novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol* (2014)9 (1),19-32
19. Julius U et al. Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Arteriosclerosis Supplements* 14 (2013) 51-55.
20. Naito C, Yamamoto A, Saito Y, Muto E, Nishide T, Shinomiya M, Mukai M, Tomon T, Sato T on behalf of the LDL apheresis study group. Long term effect of LDL apheresis in Japan. *Biomater., Art. Cells & Immob. Biotech.*, 1991; 19(1), 19-26
21. Thompson GR, Barbir M, Davies D et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208: 317-21.
22. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 Nov 1. pii: S0140-6736(12)61731-0 Phase III study. *Lancet* 2013; 381: 40-46
23. Perry CM. Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* (2013) 13: 285- 296
24. Aegerion Pharmaceuticals GmbH. Widerspruch gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie; November 2012; eingegangen beim G-BA am 3.12.2012; 1-5.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (Finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV inklusive Stellungnahme zum Widerspruch, Beratungsanforderung 2012-B-049, Lomitapide zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie; Gespräch vom 09.11.2012. 08.01.2013. 1-6.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39
27. Baigent C, Blackwell L, Emberson J 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: 1670-81
28. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67
29. Marais AD, Firth JC, Blom DJ. Homozygous familial hypercholesterolemia and its management. *Seminars in Vascular Medicine* 2004; 4: 43-50
30. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730236?term=lomitapide&rank=7> (letzter Zugriff: 04.04.2014)
31. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023742-79-IT> (letzter Zugriff: 04.04.2014)

- 32. Annex 4C
- 33. Im Januar 2014 eingereichte RIS Dateien

5.2 Stellungnahme der Sanofi Deutschland GmbH

Datum	04. April 2014
Stellungnahme zu	Lomitapid (Lojuxta)
Stellungnahme von	<i>Sanofi Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

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)
S. 2	Anmerkung: In der Veröffentlichung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid (G-BA vom 17. März 2014) wird unter Pkt. 1 als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, die LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) bestimmt.	
S. 3	Im Weiteren wird unter Pkt. 3 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) darauf verwiesen, dass bei der Anwendung der LDL-Apherese die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung vom 17.01.2006, letzte Änderung in Kraft getreten am 8.11.2013) zu beachten ist.	
S. 6	Unter Pkt. 4 (Therapiekosten) wird schließlich festgestellt, dass die LDL-Apherese in wöchentlichen oder 14-tägigen Intervallen erfolgt. Weder in der Veröffentlichung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid [1] noch in der zitierten G-BA Richtlinie vom 17.01.2006 [2] findet sich eine evidenzbasierte Begründung für die empfohlene Anwendungsfrequenz (1x Woche bzw. 1x/2 Wochen) der LDL-Apherese.	

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)
S. 6	Auch in den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3] sowie der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V [3] wird keine wissenschaftliche Begründung für die o.g. Anwendungsfrequenz der LDL-Apherese gegeben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ebenso wie die Behandlung mit Lomitapid von einem in der Behandlung von Patienten mit schweren/familiären Hypercholesterinämien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden soll [1], so sollte auch die Häufigkeit der Lipidapherese an den Umständen und Erfordernissen des konkreten Einzelfalls ausgerichtet werden. Gerade bei einer Erkrankung dieser Schwere und Prognose ist eine standardisierte, wissenschaftlich nicht begründete Therapieempfehlung unangebracht. Bis zur Vorlage der entsprechenden Evidenz zur Anwendungshäufigkeit der Lipidapherese für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, sollte die Empfehlung auf Seite 6 der Veröffentlichung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid [1] deshalb folgendermaßen abgeändert werden: „ Für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen ausgeschöpft worden sind, ist	<u>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese</u> 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.

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)
	die LDL-Apherese als „ultima ratio“ angezeigt. Die Häufigkeit der Anwendung ist abhängig von der Schwere und Prognose der Erkrankung und wird vom behandelnden Arzt an den konkreten Umständen und Erfordernissen des Einzelfalls ausgerichtet“.	

Literaturverzeichnis

1. GBA-Veröffentlichung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid vom 17.03.14

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-414/Nutzenbewertung_2013-12-15-D093%20Lomitapid.pdf (Zugriff am 01.04.14)

2. GBA Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren vom 17.01.2006

https://www.g-ba.de/downloads/62-492-788/MVV-RL_2013-04-18.pdf (Zugriff am 01.04.14)

3. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Stand Oktober 2012 und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V vom 11.10.12

https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-92/Info%20zur%20zVT_Lomitapid.pdf (Zugriff am 01.04.14)

5.3 Stellungnahme Prof. Klaus Parhofer (Klinikum der Universität München)

Datum	04. April 2014
Stellungnahme zu	Lomitapid/Lojuxta
Stellungnahme von	Prof. Dr. Klaus Parhofer Medizinische Klinik 2 – Großhadern Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Ihrer Nutzenbewertung vom 17.3.2014 stellen Sie fest, dass ein Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt. Sofern ich das Dokument richtig verstehe, liegt das daran, dass der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt hat. Dies kann ich nicht beurteilen. Mir ist aber als seit Jahrzehnten klinisch-tätiger Lipidologe (Internist/Endokrinologe) wichtig festzuhalten, dass beim Krankheitsbild der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ein Bedarf an einer verbesserten Therapie besteht. Diese Form der Hypercholesterinämie betrifft zwar nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten, aber deren Prognose ist schlecht. Wesentlicher Prognosefaktor ist hierbei die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels, bzw. die Dauer der Erhöhung. Durch eine verbesserte kardiologische Diagnostik und Therapie, besonders aber durch eine verbesserte Lipidsenkung hat sich die Prognose der Patienten in den letzten Jahren und Jahrzehnten signifikant verbessert [1]. Dennoch ist die Lebenserwartung der betroffenen Patienten im Vergleich zu nicht betroffenen Personen dramatisch reduziert. Es werden deshalb weiterhin dringend Therapieansätze benötigt, die eine weitere Absenkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte erlauben. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine weitere Absenkung der LDL-Cholesterinspiegel die Prognose der Patienten verbessert. Standardtherapie ist weiterhin die maximal mögliche medikamentöse Therapie in Kombination mit regelmäßiger Lipidapherese [2]. Allerdings	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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind diese Therapiemaßnahmen oft nicht ausreichend, um die LDL-Cholesterinwerte soweit abzusenken, dass keine Progression der Atheroskleroseerkrankung auftritt. Daneben gibt es Patienten, bei denen eine regelmäßige Apheresetherapie nicht durchgeführt werden kann. Zusammenfassend soll hier deshalb betont werden, dass aus lipidologischer Sicht ein Bedarf an Therapieansätzen besteht, die den LDL-Cholesterinspiegel im Plasma bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu den bisher verfügbaren Ansätzen absenken können.	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. 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).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Befristung:</u> 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. <u>Begründung:</u> 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 einen 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Klaus Parhofer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202-7.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171:309-25.

5.4 Stellungnahme Dr. Eugen Mengel (ZKJM Universitätsmedizin Mainz)

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Lomitapid - 2013-12-15-D-093
Stellungnahme von	<i>Dr. Eugen Mengel Villa metabolica ZKJM Universitätsmedizin Mainz Langenbeckstr. 1 55131 Mainz OA Stoffwechselambulanz Behandler von Patienten mit HoFH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Eugen Mengel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist eine sehr seltene angeborene Stoffwechselerkrankung^{1,2}. Die Erkrankung sollte dementsprechend zu den Orphan Erkrankungen gezählt werden. Aufgrund vorsichtiger Schätzungen aus persönlicher Erfahrung muß von 50 – 100 Patienten in Deutschland ausgegangen werden. Unter Umständen muß von einer „Ultra-Rare“ Erkrankung gesprochen werden. Zu dem ist zu beachten, dass die Erkrankung außerordentlich schwer verläuft und mit der heterozygoten, autosomal dominanten familiären Hypercholesterinämie kaum verglichen werden kann. Unbehandelt versterben die meisten Patienten in der 3. Lebensdekade an kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere koronare Herzerkrankung und Stenosierung der Aortenwurzel sind zu nennen. Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit besonders früher Manifestation (Vorschulalter) und Cholesterinwerten über 900 mg/dl verstirbt bereits in der 2. Lebensdekade^{1,3}. Die Seltenheit der Erkrankung sowie die Schwere lassen das Instrument einer Nutzenanalyse fragwürdig erscheinen. Bei Orphan drugs wird im Allgemeinen von einem Nutzenbeleg durch die Zulassung ausgegangen Die Behandlung der HoFH wird international anerkannt mit einer Stufentherapie durchgeführt. Die Schwere der Erkrankung zwingt zu einer frühestmöglichen und aggressiven Therapie, die alle Möglichkeiten ausnutzt, Cholesterin zu senken. Trotz ausgeschöpfter Therapieansätze wie maximaler medikamentöser und extracorporaler Elimination von LDL-C erreichen die Patienten oft nicht die notwendigen Therapiewerte. Deshalb sind zusätzliche, wirksame Therapieoptionen notwendig um fortschreitende Komplikationen bei diesen Patienten zu verhindern. Wir hoffen dass der GBA die medizinische Prüfung des Medikamentes noch durchführen wird und nicht aufgrund formaler Gründe auf diese verzichtet.	Lomitapid wurde nicht als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung für ein Orphan Drug sind demnach bei der Nutzenbewertung von Lomitapid nicht anzuwenden, da eine wesentliche tatsächliche und rechtliche Voraussetzung nicht gegeben ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte somit zum maßgeblichen Zeitpunkt gemäß § 35a Absatz 1 SGB V Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen von Lomitapid im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend

Stellungnehmer: Dr. Eugen Mengel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem G-BA zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Sniderman, A.D., Tsimikas, S., and Fazio, S. 2014. Severe Hypercholesterolemia Phenotype: Clinical Diagnosis, Management and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*.
2. Walzer, S., Travers, K., Rieder, S., Erazo-Fischer, E., and Matusiewicz, D. 2013. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinicoecon Outcomes Res* 5:189-192.
3. Robinson, J.G. 2013. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 19:139-149.

5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Lomitapid (Lojuxta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios / Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. März 2014 seine eigene Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lomitapid (Lojuxta®) von Aegerion Pharmaceuticals GmbH veröffentlicht. Zur Bewertung stand Lomitapid 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). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, LDL-Apherese festgelegt. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind, legte der G-BA die maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung fest. Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Nach der in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge gilt damit ein Zusatznutzen als nicht belegt. Diesem Vorgehen des Gemeinsamen Bundesausschusses kann der vfa weder inhaltlich noch formal rechtlich folgen. Der vfa geht im Folgenden auf einzelne Punkte der Nutzenbewertung und der	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

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rechtsfolge detaillierter ein.	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. 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). <u>Befristung:</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lomitapid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 einen 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

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Nutzenbewertung (Stand 12.03.2014) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff: Lomitapid nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA Vorab gilt es festzuhalten, dass sich die Zielpopulation von Lo-	Siehe Ausführungen, Seite 111 ff.

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mitapid wie aus der G-BA eigenen Angabe zur Prävalenz der homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) hervorgeht, maximal 61-71 erwachsene Patienten von insgesamt 81-94 Patienten beträgt und es sich somit um eine extrem seltene Erkrankung handelt. Der G-BA gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (LDL-Apherese, für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind bzw. maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind) als nicht belegt gilt und führt als Begründung hierfür an, dass der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt habe und somit die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, zustande komme. Eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers gemäß § 11 Abs. 2 vom 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer laut G-BA nicht in Anspruch genommen. Da der pharmazeutischen Unternehmer außerordentliches Mitglied des vfa ist, wurde der Verband hinsichtlich der offenen Themen im Rahmen seiner Dossiereinreichung in Kenntnis gesetzt. Als Hauptgründe für die formale Unvollständigkeit des Dossiers werden in der finalen Vollständigkeitsprüfung vom G-BA ge-	

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nannt und vom vfa kommentiert: 1) Bibliographische Literaturrecherche (für den indirekten Vergleich) Unvollständiges Flussdiagramm - Fehlende Datumsangabe im Flussdiagramm für die durchgeführte Recherche - Unvollständige Illustration des Selektionsprozesses, - Fehlende Angaben über verbleibende relevante Treffer am Ende des Selektionsprozesses Nach Auffassung des vfa handelt es sich hierbei um Bagatellen, die keinen Einfluss auf das Bewertungsergebnis nehmen sollten bzw. auch ohne Weiteres ausgemerzt werden könnten. Es sind in Wahrheit rein formale Gründe, die ein kleines forschendes Unternehmen in ihrer formalen Tragfähigkeit hinsichtlich der Konsequenzen vielleicht unterschätzt hat, nichtsdestotrotz aber an der Darstellung der vorhandenen Evidenz im eingereichten Dossier nichts ändern und somit substantiell keinen Einfluss nehmen sollten. 2) Bibliographische Literaturrecherche/ Anhang 4 C Diskrepanzen in der Anzahl der im Anhang 4C ausgeschlossenen Volltexte mit den Angaben im Abschnitt „Ergebnis der Informationsbeschaffung“ Nach Auffassung des vfa sind solche Diskrepanzen nur von Bedeutung, insofern verwertbare Evidenz hierdurch unterschlagen	

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wird, was im vorliegenden Fall nicht zutrifft und somit auch nicht zu der drastischen Konsequenz, die sich als Rechtsfolge ergeben hat, hätte führen sollen. 3) Modul 5 Dateien für Modul 4 Es fehlen die Volltexte: III) http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730236?term=lomitapid&rank=7 und IV) http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023742-79-IT Diese Volltexte hätten mit 2 Klicks von der G-BA Geschäftsstelle eingesehen werden können, da es sich offensichtlich um öffentlich zugängliche Quellen (clinicaltrials und trialsearch) handelt. Aufgrund des Umfangs der einzureichenden Dossiers, der im internationalen Vergleich mit seinen 5 Modulen ohne Gleichen ist, können sich solche Bagatellfehler durchaus einschleichen, v. a. bei Herstellern, die das ganze Prozedere zum ersten Mal durchlaufen und ein kleines Produktportfolio haben. Ferner sei hier noch hervorzuheben, dass Aegerion nicht an der damaligen Übergangszeit bis Ende Juli 2011 an der frühen Nutzenbewertung beteiligt war, um die Lern(kurven)effekte anderer Hersteller erzielen zu können, so dass die formale Unvollständigkeit für solche, leicht durch die G-BA Geschäftsstelle auszumerkende Mängel, unverhältnismäßig nach Auffassung des vfa erscheint. 4) Modul 5 Dateien für Modul 4 Die nachgereichten RIS-Dateien sind nicht zu öffnen.	

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch dies ist eher ein technisches Versagen, das innerhalb eines Telefonats hätte gelöst werden können. Dateiformate können leichte Unterschiede in Abhängigkeit von ihrer Version aufweisen bzw. durch partielle Dateneruption Schwierigkeiten bereiten. Nach Auffassung des vfa sollten solche technischen Probleme im Rahmen eines schnellen Informationsaustausches zwischen G-BA und Hersteller zu lösen sein. 5) Zudem wurde die Behebung struktureller Mängel nachgefordert, zum Beispiel: - 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – für indirekte Vergleiche: Der vorgegebenen Struktur der Modulvorlage wird weiterhin nicht gefolgt. - Zuordnungen und Verortungen der angebrachten Nachweise sind nicht korrekt. Nach Auffassung des vfa sind beide Punkte wiederum nicht entscheidend, insofern die relevanten Informationen im eingereichten Dossier enthalten sind. Ob hierbei von einem das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach 35a SGB V das erste Mal durchlaufenden pharmazeutischen Unternehmen nicht die Modulvorlagen formal eins zu eins eingehalten wurden, aber dafür die relevanten Daten an anderer Stelle im Dossier platziert wurden und somit auch zur Verfügung stehen, sollte letztlich ausschlaggebend sein in einem „lernenden System“, in dem auch Hersteller ohne Erfahrungen ihre Chance erhalten sollten, das Verfahren formal zu überstehen.	

Stellungnehmer: *Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LDL-Apherese 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 Patientenkarrieren 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.	<u><i>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese</i></u> 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

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

Datum	07.04.2014
Stellungnahme zu	Lomitapide/Lojuxta
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Eberhard Windler 1. Vors. der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Namen der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. möchte ich bitten und mich dafür verwenden, dass der Nutzen der Substanz Lomitapide geprüft wird. Die offensichtlich vorgeschobenen formalen Gründe dürfen nicht ausreichen, den möglichen Nutzen einer Therapiemöglichkeit für junge Patienten mit einer tödlich verlaufenden Erkrankung angesichts unzureichender Therapien nicht inhaltlich zu beurteilen. Es ist absurd, für eine Neueinreichung neue Daten zu fordern, wenn die bisherigen noch nicht einmal zur Kenntnis genommen worden sind, wobei ohnehin die angebliche Einjahresfrist nicht den zitierten Paragraphen entnommen werden kann.	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

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. 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). <u>Befristung:</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lomitapid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 einen 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

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Datum	07. April 2014
Stellungnahme zu	Lomitapid / Lojuxta®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Angiologie*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Zusatznutzen des Inhibitors des mikrosomalen Triglyzerid Transfer Proteins Lomitapid (Lojuxta®) zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aufgrund formaler Mängel bei der Einreichung des Dossiers Nr. 2013-12-15-D-093 mit Schreiben des gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. März 2013 ohne medizinische Bewertung als nicht belegt vom G-BA zurückgewiesen. Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. ist jedoch eine medizinisch begründete Nutzenbewertung zwingend erforderlich. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) aufgrund von Mutationen des LDL-Rezeptor Genes ist mit einem angenommenen Vorkommen von 1 : Million eine äußerst seltene und damit in Deutschland nur wenige Patienten betreffende genetisch bedingte Erkrankung des Fettstoffwechsels (1). Aufgrund exzessiv erhöhter LDL-Cholesterin-Werten bis zu 1000 mg/dl entwickeln diese Patienten unbehandelt bereits im frühen Kindesalter arteriosklerotische Veränderungen mit entsprechenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen, die zum frühen Tod führen (1). Dabei besteht bei HoFH-Patienten ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (2). Die Betroffenen sind Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. Aufgrund der prämaternen und progredienten Arteriosklerose der Koronararterien, der Entwicklung einer valvulären oder supra-valvulären Aortenklappenstenose und von Stenosen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen müssen sich HoFH-Patienten häufig kardialen Eingriffen, wie PTCA, koronarer Bypass-Operation, Aortenklappenersatz oder Thromendarteriektomie der A. carotis unterziehen. Diese Eingriffe sind häufig schon bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen notwendig.	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) ist die derzeit etablierte medikamentöse Therapie zur LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen aufgrund des Wirkansatzes über den LDL Rezeptor nur äußerst beschränkt wirksam, da diesen Patienten genetisch determiniert funktionell aktive LDL-Rezeptoren fehlen. Die etablierte Therapie dieser Patienten ist derzeit die wöchentliche Lipidapheresetherapie (3, 4, 5). Dennoch erreichen HoFH Patienten selbst mit Lipidapherese meist nicht die LDL-Cholesterin-Zielwerte, die für die Senkung des kardiovaskulären Risikos als notwendig erachtet werden (6). Damit bleibt die Behandlung HoFH bis heute ein ernstes und weiterhin ungelöstes medizinisches Problem. Einer neuer Therapieansatz für diese Patienten stellt die Hemmung des mikrosomalen Triglyzerid Transfer Proteins (MTP) dar, ein vom Vorhandensein von funktionell aktiven LDL-Rezeptoren unabhängiger lipidsenkender Mechanismus. In einer klinischen Studie ist gezeigt, dass mit dem MTP-Inhibitor Lomitapid in Ergänzung zur Lipidapherese bei HoFH Patienten eine signifikante Reduktion von LDL-Cholesterin erreicht werden kann, wodurch mehr Patienten zu den von der European Atherosclerosis Society empfohlenen LDL-C Zielwerte behandelt werden können, was in einer Reduktion der Progression der Arteriosklerose mit entsprechenden Folgeerkrankungen resultieren könnte (7). Zurzeit ist kein anderer Wirkstoff bekannt, der bei der HoFH eine additive Senkung der LDL-Cholesterinspiegel in ausreichender Höhe bewirken kann oder einen andern sinnvollen Therapieansatz verfolgt. Wir möchten deshalb auf die Wichtigkeit dieses neuen Therapieprinzipes hinweisen und der Notwendigkeit, einen solchen Wirkstoff für diese kleine aber schwerkranke Patientengruppe in Deutschland zur Verfügung zu haben. Daher hoffen wir, dass die Prüfung der wissenschaftlichen Daten noch in diesem Jahr möglich gemacht werden kann.	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. 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). <u>Befristung:</u> Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lomitapid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 einen 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Raal FJ, Santos RD.: Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223:262-268.
- (2) Moorjani S, Roy M, Torres A, et al.: Mutations of low-density lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1993; 341:1303-1306).
- (3) Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2012; 6:331–339
- (4) Hudgins LC, Gordon BR, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. LDL Apheresis: an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 271–80;
- (5) Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208:317-321).
- (6) Nordestgaard BG, Chapman MH, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;45:3478-3490).
- (7) Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. for the Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study., *Lancet* 2013;381:40-46.

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 29. April 2014
von 10.07 Uhr bis 11.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Aegerion Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Bartsch
Herr Dr. Sumeray
Herr Dr. Schickert
Herr Dr. Walzer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Dippel
Frau Dr. Rosenfeld

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum der Universität Mainz:**

Herr Dr. Mengel (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die **D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. März

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Simultandolmetscher:

Frau Langer-Bogdanov
Frau Walther

Beginn der Anhörung: 10.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen in der Sitzung der Unterausschusses Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir befinden uns in einem mündlichen Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a. Es geht hier um den Wirkstoff Lomitapid, eine Orphan Drug, die nur sehr selten, schätzungsweise bei 60 bis 70 Patienten in der Bundesrepublik Deutschland Anwendung finden kann.

(Zuruf: Es ist keine Orphan Drug!)

– Ja, es ist keine Orphan Drug, aber Patienten mit dieser erblich bedingten Erkrankung sind sehr selten und die Population entsprechend klein.

Gegenstand der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist eine Nutzenbewertung, die hier bei uns im Hause vorgenommen wurde, die aber deshalb zugegebenermaßen relativ kurz ist, weil wir zu der Erkenntnis gelangt sind, dass wegen der Unvollständigkeit des Dossiers ein Zusatznutzen für dieses Produkt, für diesen Wirkstoff als nicht belegt angesehen werden kann – also zwingende gesetzliche Folge einer unvollständigen Dossiereinreichung. Die vollständigen und prüffähigen notwendigen Unterlagen sind nach Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Geschäftsstelle trotz Aufforderung nicht rechtzeitig vorgelegt worden. Ich sage an der Stelle mit Bedauern, dass es auch sehr schade ist, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Vorprüfung auf Vollständigkeit in Anspruch genommen hat. Das hätte uns allen vielleicht einige Kopfschmerzen, einige Mühen und einige Probleme, mit denen wir uns heute auf der formalen Ebene auseinandersetzen müssen, ersparen können. Uns allen wäre es lieber gewesen, wenn wir inhaltlich in die Bewertung der Unterlagen hätten einsteigen und auch einen fachlichen Diskurs über den Nutzen oder Mehrwert dieses Produktes hätten führen können. Aber das ist eben vergossene Milch, über die man an der Stelle nicht mehr zu diskutieren braucht.

Im Anhörungsverfahren sind mehrere Stellungnahmen abgegeben worden. Zum einen haben Stellung genommen Aegerion – der pharmazeutische Unternehmer –, die Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V., die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., Herr Professor Dr. Parhofer vom Universitätsklinikum München, Herr Dr. Mengel von der Stoffwechselambulanz ZKJM Universitätsmedizin Mainz, Sanofi Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute hier zu dieser Anhörung zum einen Herrn Dr. Bartsch, Herrn Dr. Sumeray, Herrn Dr. Schickert und Herrn Dr. Walzer von Aegerion, Herrn Dr. Mengel vom Klinikum der Universität Mainz – ich sehe ihn nicht; er fehlt noch –, Herrn Dr. Dippel und Frau Dr. Rosenfeld von Sanofi, Herrn Dr. Dintsios – ich sehe ihn noch nicht – und Herrn Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Dann begrüße ich Frau Langer-Bogdanov und Frau Walther; das sind die Simultandolmetscherinnen. Es ist noch Herr Professor Dr. März gemeldet. Herr März, wenn Sie uns vielleicht gleich an der Stelle noch sagen könnten, von wo Sie kommen und in welcher Form Sie hier Stellung nehmen, weil das irgendwo hängen geblieben ist.

Herr Prof. Dr. März (D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen): März für die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen!

Herr Hecken (Vorsitzender): D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, also ein Stellungnehmer. Dann hätten wir das auch fürs Protokoll.

Zum heutigen Ablauf: Wir führen Wortprotokoll, das dann am Ende auch in der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht wird und auch eine gewisse Bedeutung für mögliche gerichtliche oder außergerichtliche Auseinandersetzungen hat. Deshalb meine ganz herzliche Bitte: Wenn Sie sich zu Wort melden, bitte das Mikrofon benutzen, Ihren Namen nennen und jeweils auch das Unternehmen bzw. die Gesellschaft/Institution, die Sie vertreten, benennen. Obgleich die meisten hier im Raum der englischen Sprache insoweit mächtig sind, als sie auch englischen Ausführungen folgen könnten, ist es aber zwingend notwendig, dass, wenn jemand in Englisch vorträgt, das dann noch einmal ins Deutsche übersetzt wird, damit das Protokoll entsprechend der deutschen Übersetzung, die hier abgegeben wird, gefertigt werden kann. Wenn Sie also merken sollten, dass bei der Übersetzung irgendwelche Dinge möglicherweise auf der Strecke bleiben – was ich natürlich selbstverständlich nicht unterstelle –, bitte ich, das an der Stelle zu korrigieren, damit wir nicht am Ende noch jahrelange Auseinandersetzungen über die Frage führen müssen, ob das jetzt richtig übersetzt worden ist oder nicht.

So viel der Vorrede. Ich hatte den entscheidenden Punkt schon benannt, über den wir heute sprechen müssen: Ist das Dossier vollständig oder ist es nicht vollständig? Handelt es sich bei den Mängeln, die hier konstatiert und festgestellt worden sind, um Marginalien, die die Vollständigkeit des Dossiers nicht infrage stellen und insofern eine Bewertung inhaltlicher Art rechtfertigen, oder nicht? Das ist die zentrale Frage, über die wir diskutieren sollten, diskutieren müssen. Selbstverständlich ist es Ihnen auch unbenommen, darzustellen, was aus Ihrer Sicht dann jenseits dieser formalen Frage an Nutzen mit dem Produkt verbunden ist, damit das eben hier auch zu Protokoll erklärt ist.

Mein Vorschlag wäre: Wir beginnen mit dem hier im Verfahren primär betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Aegerion. Sie brauchen jetzt nicht alles zu wiederholen, was Sie geschrieben haben, weil wir das gelesen haben, sondern nur die wesentlichen Punkte. Wer möchte kurz einführen? – Herr Bartsch, bitte schön.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal möchte ich mich für die Einladung zum heutigen Hearing herzlich bedanken und auch für die Gelegenheit, dass wir uns hier persönlich zur Nutzenbewertung äußern können. Ich möchte uns noch einmal ganz kurz vorstellen: Herr Dr. Mark Sumeray ist unser Chief Medical Officer; er ist aus den USA für dieses Hearing angereist. Wir haben zwei Übersetzerinnen, Frau Langer-Bogdanov und Frau Walther, mitgebracht, wie Sie, Herr Hecken, ja schon gesagt hatten. Herr Walzer ist derjenige, der das Dossier erstellt hat. Wir werden ja sicherlich auch über die Erstellung des Dossiers als Solches reden. Deswegen dachte ich, das wäre eine sinnvolle Sache. Herr Schickert ist von der Kanzlei Hogan Lovells und zur Beantwortung etwaiger rechtlicher Fragen hier. Ich bin der deutsche Geschäftsführer der Firma Aegerion.

Aegerion ist ein kleines Unternehmen mit Sitz in Cambridge bei Boston. Es ist auch ein sehr junges Unternehmen; es wurde erst im Jahr 2005 gegründet mit dem einem Ziel, nämlich den Wirkstoff Lomitapid für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zur Marktreife zu entwickeln. Unser Unternehmen hat zurzeit in Europa 16 Mitarbeiter; das heißt, Sie sehen hier einen guten Teil der europäischen Organisation vor sich. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie oder auch abgekürzt HoFH ist eine äußerst schwere und mit einer Prävalenz von 1 zu 1.000.000 auch extrem seltene Erbkrankheit. Die Krankheitsursache ist eine Fehlfunktion im LDL-Rezeptor. Dadurch kann das LDL-Cholesterin nicht mehr in Körperzellen aufgenommen werden und verbleibt im Blut. Das führt dann in der Folge dazu, dass die Blutwerte für das LDL-Cholesterin auf exorbitante Werte bis zu 1.200 mg/dl steigen. Das ist die Ursache dafür, dass diese Patienten eine schwere progrediente Arteriosklerose haben und dann natürlich Herzinfarkte, Klappenstenosen, Schlaganfälle die unmittelbare Folge sind.

Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie ist es so, dass die Patienten solche kardiovaskulären Ereignisse schon sehr früh, teilweise im Kindesalter oder aber im Jugendalter, erreichen. Unbehandelt sterben homozygote FH-Patienten oft schon vor dem 20. Lebensjahr. In Deutschland ist es deshalb so, dass diese speziellen Patienten eigentlich ausschließlich von Experten in Spezialambulanzen therapiert werden, und zwar ganz individuell. Die verfügbaren Maßnahmen, die zurzeit zur Absenkung des LDL-Cholesterins existieren, sind zum einen die Einhaltung einer Diät, dann die maximal tolerierte Kombination lipidsenkender Arzneimittel, die auf dem Markt verfügbar sind, und zusätzlich die LDL-Apherese, die bei diesen Patienten in der Regel ein- bis zweimal pro Woche eingesetzt wird. Selbst mit der maximalen Kombination all dieser verfügbaren Maßnahmen ist es dem behandelnden Arzt oft nicht möglich, die Cholesterinwerte ausreichend zu senken, um ein Fortschreiten der Arteriosklerose zu verhindern. Das heißt, trotz dieses extrem großen Aufwandes, der heute schon betrieben wird, wird diese Krankheit nach wie vor nicht zufriedenstellend behandelt.

Am 31. Juli 2013 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur Lomitapid unter dem Handelsnamen Lojuxta® für die Behandlung erwachsener HoFH-Patienten zusätzlich zur bestehenden Therapie mit lipidsenkenden Maßnahmen und LDL-Apherese zugelassen. Lojuxta® wurde dann im Dezember 2013 in Deutschland auf den Markt gebracht. Anders als in den USA ist Lojuxta® in Europa aus formalen Gründen nicht Orphan-Drug-Status erteilt worden. Als selektiver Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins verfügt Lojuxta® über einen neuartigen Wirkmechanismus, der unabhängig vom LDL-Rezeptor arbeitet. Das ist sehr wichtig, weil bei den homozygoten FH-Patienten ja die Rezeptorfunktion entweder stark beeinträchtigt oder der Rezeptor sogar völlig defekt ist. Der Wirkmechanismus vieler der Therapien, die heute auf dem Markt verfügbar sind, läuft eben genau über diesen Rezeptor, zum Beispiel beim Statin. Daher können diese Patienten mit den verfügbaren Maßnahmen nicht in ausreichendem Maße therapiert werden. Die Arzneimittel wirken halt bei diesen speziellen Patienten nicht gut genug.

Lojuxta® ist in der Lage, das LDL-Cholesterin im Mittel um 50 Prozent zu senken, und dies zusätzlich zu den bereits bestehenden Therapiemaßnahmen. Es ersetzt also nicht die etablierten Behandlungsmethoden, sondern es wird zusätzlich zu diesen eingesetzt, es ist ein sogenanntes Add-on-Arzneimittel. Dadurch wird es jetzt erstmals möglich, die Patienten in Zielwertbereiche zu bringen, wie sie von den Fachgesellschaften und von den Experten der

Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft empfohlen werden. Dies war mit allen anderen Methoden bisher nicht zu erreichen und ist für diese Patienten als Durchbruch zu werten.

Wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt hatten: Der G-BA hat in der vorläufigen Nutzenbewertung das Dossier zu Lomitapid wegen formaler Unvollständigkeit abgelehnt. Bevor ich jetzt einige Ausführungen zu speziellen Aspekten der vorläufigen Nutzenbewertung mache, möchte ich deshalb kurz etwas zu den formalen Beanstandungen sagen, die der G-BA angeführt hat.

Aus unserer Sicht möchten wir zunächst feststellen, dass die vom G-BA erhobenen Beanstandungen eigentlich nicht dazu führen sollten, das Dossier als unvollständig zurückzuweisen und deshalb keinen Zusatznutzen anzuerkennen. Wir begründen das wie folgt:

Alle von uns geforderten Informationen in Bezug auf das Flussdiagramm zur Literaturrecherche sind im Dossier enthalten und ergeben sich aus dem Fließtext vor dem Flussdiagramm. Das Flussdiagramm ist zusammen mit dem Fließtext zu lesen, das heißt also, aus unserer Sicht fehlt hier keine Information.

Die Unterschiede im Abschnitt „Ergebnisse der Informationsbeschaffung“ und in der Publikationsliste in Anhang 4 c sind in der Tat auf einen Copy-and-Paste-Fehler zurückzuführen. Aus unserer Sicht stellt das aber nicht die Validität der Literaturrecherche und deren Ergebnisse infrage.

Die vom G-BA bemängelten fehlenden Volltexte von in den Referenzen genannten Links beziehen sich nicht auf bibliografische Quellen. Die angegebenen Links zu den Studienregistern sollten nur den Nachweis erbringen, dass wir in diesen Registern eine Recherche durchgeführt haben. Wir waren deshalb der Auffassung, dass hier keine Volltexte beizulegen sind.

Dann zum Punkt der RIS-Dateien. Diese sind von uns geprüft und in einwandfreiem Zustand übermittelt worden. Wir hatten keine Veranlassung, zu glauben, dass die Dateien defekt waren.

Letzter Punkt. Die strukturellen Abweichungen in unserem Dossier von der Dossievorlage sind unserer Meinung nach gering und im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass sich die Vorlage ausdrücklich auf randomisierte Studien für den indirekten Vergleich bezog. Aber diese Art der Darstellung passt in unserem Fall nicht.

Nichtsdestotrotz räumen wir ein, dass es in unserem Dossier kleine Mängel bei darstellerischen und technischen Formalitäten gegeben hat. Das tut uns leid; das möchte ich hier ausdrücklich sagen. Wir haben uns wirklich größte Mühe gegeben, ein Dossier zu erstellen, das den Anforderungen des G-BA genügt und die sehr komplexe Behandlungssituation der Patienten korrekt wiedergibt. Wir hatten nicht gedacht, dass es von so großer Tragweite sein wird, ob Informationen beispielsweise zu Studien im Fließtext oder in einem Diagramm vorgelegt werden. Hätten wir das richtig eingeschätzt, hätten wir das sicherlich besser gemacht. Aus unserer Sicht führen aber diese wenigen technischen Mängel nicht zur Unvollständigkeit des Dossiers in der Sache, weil alle relevanten Informationen im Dossier enthalten sind.

Bedenken Sie bitte auch, dass Lomitapid das einzige Präparat der Firma Aegerion ist und dass dies das erste Dossier ist, das wir erstellt haben. Wir sind halt ein kleines Unternehmen und haben bisher noch nicht die Erfahrungen wie große pharmazeutische Unternehmen

sammeln können. Beim nächsten Produkt – das haben wir jetzt gelernt – werden wir hoffentlich viel besser sein. Aber bisher hatten wir halt noch keine Chance, zu lernen.

Ich möchte Sie jetzt bitten, mir noch kurz Ihre Aufmerksamkeit in Bezug auf einige spezielle Aspekte in der vorläufigen Nutzenbewertung zu schenken.

Der erste Punkt betrifft die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat für Lomitapid als erste Vergleichstherapie die LDL-Apherese ohne lipidsenkende Begleitmedikation benannt. Das ist aus unserer Sicht problematisch, da es hierzu praktisch keine publizierte Evidenz gibt, mit der wir Lomitapid vergleichen konnten. Wie eingangs erwähnt, werden die Patienten wegen der Schwere der Erkrankung sinnvollerweise mit einer Kombination aus maximal tolerierten lipidsenkenden Arzneimitteltherapien plus zusätzlicher LDL-Apherese behandelt. Behandelnde Ärzte müssen bei diesen exzessiv erhöhten LDL-Werten alle zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel einsetzen. Ein Verzicht auf eine dieser Therapieoptionen ist nur bei medizinischen Kontraindikationen begründet. Auch für die vom G-BA benannte zweite zweckmäßige Vergleichstherapie, also die lipidsenkende Arzneimitteltherapie ohne LDL-Apherese, gibt es nur beschränkt publizierte Evidenz. Das liegt am medizinischen Behandlungsalltag. Es gibt nur wenige Patienten, die ausschließlich mit einer lipidsenkenden Arzneimitteltherapie behandelt werden.

Der gegenwärtige medizinische Therapiestandard für die Patienten mit HoFH lässt sich mit einfachen Worten so zusammenfassen: Diese Patienten müssen individuell mit der maximal verfügbaren Kombination von LDL-cholesterinsenkenden Therapieverfahren behandelt werden, um die größtmögliche Absenkung des krankheitsursächlichen pathologischen LDL-Spiegels zu erreichen. Das ist der Grund, warum wir uns im Dossier zur zusätzlichen Aufnahme einer dritten zweckmäßigen Vergleichstherapie entschieden hatten, die den gegenwärtigen Behandlungsstandard in Deutschland widerspiegelt, nämlich maximal tolerierte lipidsenkende Arzneimitteltherapie und LDL-Apherese. Zu beachten ist hier, dass Lojuxta® als zusätzliche Therapie zur bereits bestehenden lipidsenkenden Therapie entwickelt wurde, weil der gegenwärtige Therapiestandard noch nicht gut genug war. Es ist aus unserer Sicht wichtig, dass der G-BA in der endgültigen Nutzenbewertung diesem jetzigen medizinischen Therapiestandard Rechnung trägt und die dritte zweckmäßige Vergleichstherapie in die Nutzenbewertung mit aufnimmt.

Außerdem möchte ich sagen – das ist mehr eine Anmerkung –, dass die Evaluierung des Zusatznutzens vor dem Hintergrund von Vergleichstherapien natürlich nicht wirklich die tatsächliche Anwendung des Produktes in der medizinischen Wirklichkeit widerspiegelt und deshalb den therapeutischen Wert und Zusatznutzen eigentlich nicht wirklich erfassen kann.

Ich möchte jetzt noch einen Hinweis zur Anzahl der Patienten machen. Wir stimmen natürlich mit der Nutzenbewertung darin überein – es handelt sich um eine superseltene Krankheit –, dass es in Deutschland nur eine kleine Zahl Menschen – es gibt etwa 70 erwachsene Betroffene in der gesetzlichen Krankenversicherung – betrifft. Nach der Orphan-Drug-Verordnung wird ein Arzneimittel als Orphan Drug anerkannt, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Personen von einer bestimmten Krankheit, die damit behandelt wird, betroffen sind. Mit einer Prävalenz von 1 zu 1.000.000 liegt die HoFH weit unter diesem Wert. Randomisierte kontrollierte Studien sind bei so kleinen Patientenpopulationen sehr schwierig. Aus diesem Grund gilt bei Orphan Drugs der Zusatznutzen ja auch bereits mit der Zulassung als belegt.

Lojuxta® ist zwar formell kein Orphan Drug in Europa – zu Ihrer Information: es ist ein Orphan Drug in den USA, in Kanada und in Japan; es ist halt eine spezielle europäische Regelung, die mit der Orphan-Drug-Verordnung zu tun hat –, aber es dient zur Behandlung einer extrem seltenen Erkrankung. Wir würden gerne anregen, bei der Nutzenbewertung von Lojuxta®, falls es möglich ist, ähnliche oder die gleichen Kriterien anzulegen wie bei der Nutzenbewertung eines Orphan Drugs.

Als letzten Punkt möchten wir noch anmerken, dass sich unserer Ansicht nach die vom G-BA genannte Anzahl durchgeführter Apherese-Sitzungen pro Jahr – genannt waren 26 bis 52 Apherese-Behandlungen – von der publizierten Evidenz zu unterscheiden scheint. Die publizierte Evidenz für die familiäre Hypercholesterinämie – für HoFH gibt es keine publizierte Evidenz; das ist leider ein gängiges Problem, mit dem wir zu kämpfen hatten – belegt in der Regel 52 Anwendungen. Unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere bei der homozygoten Form kommt man im klinischen Alltag eher auf 104 Anwendungen, was einer Apherese zweimal pro Woche entspricht. Das differiert je nach Patient. Es gibt Patienten, die nur einmal pro Woche mit Apherese behandelt werden, es gibt aber auch viele Patienten, die zweimal pro Woche behandelt werden. Falls möglich, würden wir bitten, dass die vorläufige Nutzenbewertung in diesem Punkt entsprechend korrigiert wird.

Zusammenfassend bitten wir den G-BA, das Ergebnis der vorläufigen Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der in unserer Stellungnahme gemachten Erläuterungen noch einmal zu überdenken. Bitte bedenken Sie dabei auch die komplexe Situation, die sich vor dem Hintergrund eines neuartigen Arzneimittels für eine sehr seltene Krankheit, die einen äußerst dramatischen Verlauf nimmt, ergibt. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Bartsch, für diese Einführung. Ich stelle zunächst fürs Protokoll fest, dass Herr Dintsios um 10.16 Uhr gekommen ist.

Zu den Fragestellungen, die Sie angesprochen haben, nur zwei Klarstellungen. Auch wenn das Produkt in den Vereinigten Staaten von Amerika Orphan-Status hat, hat es hier von der EMA nicht denselben zuerkannt bekommen. Denn die EMA geht zunehmend dazu über, in Bereichen, in denen wir es mit dem Grunde nach Volkskrankheiten zu tun haben, wie es eben bei erhöhten Cholesterinspiegeln der Fall ist, die Bildung kleinerer Subgruppen sehr, sehr kritisch zu betrachten, weil man – so wird gesagt – sonst alles aufspalten kann. Wir sind hier in der Nutzenbewertung an den formalen Zulassungsstatus der EMA gebunden, das heißt, wir können hier nicht alle Probleme lösen, indem wir jetzt sagen: Es ist zwar kein Orphan, aber es ist trotzdem ein Orphan, weil die Patientenpopulation von den Prävalenzen her so klein ist, dass sie weit jenseits jedweder Orphan-Betrachtung liegt. – Wir müssen die Nutzenbewertung so vornehmen, wie es uns der EMA-Zulassungsstatus präjudiziert.

Bezogen auf die Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie scheint – jedenfalls aus unserer Sicht – ein Missverständnis vorzuliegen, wenn Sie sagen, dass es für die Populationen A und B nicht der Behandlungsrealität entspricht, dass ab einer bestimmten Phase nur Ihr Produkt eingesetzt wird und alle anderen Optionen, die notwendig sind, um das Cholesterin nach unten zu bringen, dann nicht mehr gezogen werden könnten. Wir haben aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses die zVT in der Formulierung für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, selbstverständlich so verstanden, dass dann Ihr Produkt add-on eingesetzt wird, weil alles andere aus unserer Sicht medizinisch und fachlich nicht vertretbar wäre. Also, ich glaube,

das wäre, wenn wir zur inhaltlichen Nutzenbewertung kämen, nicht der entscheidende Punkt, weil das ja auch der Versorgungsrealität entspricht.

(Herr Dr. Bartsch [Aegerion Pharmaceuticals]: Genau!)

Es wäre ja fatal, andere Maßnahmen einzustellen, also die ganz klassische Diät einzustellen, und dann zu sagen: Wir vertrauen jetzt auf die segensreiche Wirkung eines möglicherweise bahnbrechenden Produktes, das den Lazarus-Effekt auslösen wird und den Patienten zur Genesung führt. Das sage ich nur, damit wir den Punkt ein Stück weit abräumen können.

Ich würde jetzt allgemein die Bitte an Herrn Sumeray richten, uns vielleicht noch ein bisschen was zu den medizinischen Hintergründen zu sagen, wenn er schon eigens aus Amerika angereist ist, sodass wir hier unseren Horizont noch etwas erweitern können. Dann würde ich den anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, auch noch einige Takte zu sagen, bevor wir in die Fragerunde gehen. – Bitte schön, Herr Sumeray.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Zunächst möchte ich Ihnen herzlich für die Gelegenheit, dass ich hier sprechen kann, danken. Leider ist mein Deutsch so schlecht, dass ich hier Englisch sprechen muss. Ich möchte Ihnen gerne ein paar Hintergründe zu dieser Krankheit vermitteln. Wie bereits gesagt, ist die homozygote familiäre Hypercholesterinämie eine sehr, sehr seltene Krankheit, die durch eine genetische Mutation verursacht wird. Das heißt, das Gen für den LDL-Rezeptor ist geschädigt, und dieses Gen ist für die Beseitigung von LDL-Cholesterin aus dem Blut sehr wichtig. Es handelt sich hier um zwei Mutationen, weil wir über zwei Kopien dieses Gens verfügen. Dieses Gen hat dann entweder keine Funktion oder ist in seiner Funktion extrem beeinträchtigt. Das Problem liegt schon in utero vor, das heißt, die Gefäße sind bereits vorgeburtlich und bei Säuglingen und Kleinkindern diesen hohen LDL-Cholesterinwerten ausgesetzt. Das bedeutet, dass diese Menschen bei Eintritt ins Erwachsenenalter oder vor dem Eintritt ins Erwachsenenalter bereits schwere Herz-Kreislauf-Schädigungen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Übersetzung war korrekt. Statt „Herz-Kreislauf“ hat er „kardiovaskulär“ gesagt, aber das ist dasselbe.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Ich möchte gerne noch zwei Punkte anmerken. Der erste bezieht sich auf die großen Schwierigkeiten bei der Behandlung dieser Patientengruppe, eben wegen dieser grundlegenden Probleme. Und dann haben wir ein Problem bei der Erzeugung klinischer Daten, die es uns ermöglichen würden, klar zu demonstrieren, welche kardiovaskulären Outcomes es gibt.

Die Anmerkung zur Behandlung: Leider ist es so, dass alle lipidsenkenden Medikamente, die wir im Moment zur Verfügung haben und die auf dem Markt sind, in ihrer Wirkung davon abhängen, die Zahl der LDL-Rezeptoren, die an der Oberfläche der Leberzellen exprimiert werden, zu erhöhen. Nun ist es aber so, dass diese LDL-Rezeptoren bei unseren Patienten keine Funktion haben. Deswegen ist das Problem, dass Medikamente, die die Zahl dieser Rezeptoren erhöhen, bei der Behandlung dieser Patienten keine Wirkung haben.

Das Ergebnis ist, dass, selbst wenn wir die maximale Dosis von Statin geben, was ja das leistungsfähigste Medikament zur Senkung von LDL-Cholesterin ist, plus andere verfügbare Lipidsenker, wie zum Beispiel Ezetimib und andere, die tatsächliche Senkung des LDL-

Cholesterinspiegels gering bleibt. Eben weil der LDL-Cholesterinspiegel so hoch ist, bleibt die Senkung weit hinter dem gewünschten Behandlungseffekt zurück. Allgemein ist anerkannt, dass Patienten, die ein hohes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen haben, gemäß europäischer Richtlinie weniger als 70 mg LDL-Cholesterin pro Deziliter haben sollten. Es gibt im Moment für diese Patientengruppe kein Medikament, das das leisten kann.

Da die medikamentöse Behandlung nicht gut genug funktioniert, ist es für diese Patientengruppe extrem wichtig, dass es die Möglichkeit zur LDL-Apherese gibt. Deutschland ist wahrscheinlich das führende oder das beste Land weltweit in Bezug auf Infrastruktur und Bereitstellung von LDL-Apherese für Patienten mit homozygoter oder schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Nun ist es aber leider so, dass diese Patienten mindestens einmal pro Woche mehr oder weniger einen ganzen Tag in einem solchen Zentrum verbringen und ihr Blut in einem extrakorporalen Kreislauf filtern lassen müssen. Der Effekt ist erheblich, zumindest anfänglich, aber nach der Behandlung schwingen die LDL-Cholesterinwerte wieder zurück. Das heißt, dass idealerweise zweimal wöchentlich oder, sofern das nicht möglich ist, einmal wöchentlich diese Behandlung durchgeführt werden muss.

Als Letztes möchte ich zur Behandlung noch sagen: Selbst wenn man die maximal mögliche lipidsenkende medikamentöse Therapie plus LDL-Apherese wöchentlich nutzt, bleibt die mittlere Senkung des LDL-Cholesterinspiegels bei diesen Patienten im Normalfall weit entfernt vom Behandlungsziel. Genau dieser nicht gedeckte Bedarf bei den Behandlungen führte zu der Entwicklung von Lomitapid.

Jetzt möchte ich noch etwas zur Schwierigkeit von Studien bei dieser Patientengruppe sagen. Wie Sie wissen, hat das Unternehmen eine Phase-III-Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HoFH durchgeführt. Es handelte sich hierbei um eine offene einarmige Studie mit 29 Patienten, und das Unternehmen hat bei dieser Studie und auch beim Studiendesign sehr eng mit der amerikanischen Arzneimittelbehörde, der FDA, zusammengearbeitet und sich abgestimmt. Es hat über zwei Jahre gedauert, um die 29 Patientinnen und Patienten für diese Studie zu rekrutieren, weil es sehr schwierig war, Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zu finden, die sich für eine solche klinische Studie qualifizieren. Die FDA hat uns dabei eben wegen dieser sehr geringen Zahl an Patienten, die wir in die Studie inkludieren können, den Rat gegeben, keine Kontrollgruppe zu machen, weil es der FDA am wichtigsten war, so vielen Patienten wie möglich das Medikament zu verabreichen, um Sicherheitsdaten zu generieren.

Natürlich erkennt das Unternehmen an, dass es immer vorzuziehen ist, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Studien zu haben. Aber wir sind der Auffassung, dass die Daten unserer Phase-III-Studie eine wirklich dramatische Wirksamkeit bei der Senkung des LDL-Cholesterins belegen. Die große Mehrheit unserer Patienten haben wir in der Phase-III-Studie für anderthalb Jahre nachbeobachtet. Das heißt, obwohl die Patientenzahl gering war, war das Follow-up sehr lang und unsere Sicherheitsdaten – ich denke, das belegt auch unsere Studie – sind hier konsistent. Ich bin der Meinung, dass wir das Sicherheitsprofil von Lomitapid sehr gut charakterisieren konnten.

Ein letzter Punkt noch zum Studiendesign: Für kardiovaskuläre Outcomes wie zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse hätten wir für eine Studie, die dafür genügend Power hat, selbst dann, wenn wir nur eine Wirksamkeit oder eine

Senkung von 50 Prozent berücksichtigen, was schon eine große Senkung wäre, eine Zahl von 500 Patienten in der klinischen Studie gebraucht. Mit solch einer Patientenmenge wäre es uns leider, wie gesagt, unmöglich geworden, das in einer angemessenen Zeit zu tun. Deswegen haben wir uns bei dieser sehr seltenen Krankheit auf LDL-Cholesterinwerte als Surrogatendpunkt verlassen, weil, wie Sie ja auch wissen, das LDL-Cholesterin der am besten charakterisierte, der am besten validierte Endpunkt für kardiovaskuläre Risiken oder Ereignisse ist. Das wissen wir aus zahlreichen Daten, die wir zum Beispiel aus den Statin-Studien haben, aber auch anderen, wie zum Beispiel partielle Gallenbypässe, Gallensäure-Sequestrierungen, Apherese etc. Diese Patienten haben eigentlich nur ein Problem, und das ist der extrem erhöhte LDL-Cholesterinwert. Ich denke, für diese Endpunkte haben wir eine belastbare Evidenz.

Abschließend möchte ich Ihnen im Namen des Unternehmens noch einmal herzlich dafür danken, dass Sie uns die Gelegenheit geben, uns hier zu äußern. Wir wissen das sehr zu schätzen. Der G-BA hat eine sehr schwierige Aufgabe. Meine Hoffnung ist – auch im Namen der Patienten, die an dieser Krankheit leiden –, dass man bei dieser Nutzenbewertung die Chance ergreift, die dieses Medikament für die Menschen und für ihre Lebensrealität bieten kann, und dass es trotz der Verfahrensdefizite, die es im Zuge unserer Einreichung bei Ihnen gegeben hat, möglich ist, zu diesem Schluss zu kommen. – Herzlichen Dank noch einmal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sumeray. – Wir werden gleich zu den formalen Dingen kommen, weil wir uns jetzt in einem Feld bewegen, das wir gar nicht bewertet und gar nicht angeschaut haben. Ich halte es trotzdem für wichtig, dass wir die Dinge heute einfach mitdiskutieren, um eben je nach Ausgang des Diskussionsprozesses auch eine Basis zu haben.

Ich habe noch zwei kurze Fragen; Herr Dr. Vöcking hat eine Frage. Dann würde ich gerne Herrn Professor März die Gelegenheit geben, einige Takte zu sagen. Und dann müssten wir uns mit den Verfahrensfragen beschäftigen, zu denen so wie Sie auch der vfa Stellung genommen hat.

Zum einen würde mich interessieren: Die EMA hat Ihnen eine bedingte Zulassung erteilt, also „conditional approval“. Welche Daten verlangt die EMA noch von Ihnen? Wann liegen diese Daten vor? Das wäre möglicherweise eine Fragestellung, die für uns von Interesse wäre, wenn man sagen würde, das Dossier ist heute unvollständig, aber es gibt eine Möglichkeit, irgendwann ein neues Dossier einzureichen. Da wären die neuen EMA-Daten möglicherweise etwas, was uns helfen könnte.

Dann zweitens zur Klarstellung: Sie hatten eben zu Recht ausgeführt, dass die EMA gesagt hat: „29 Patienten, einarmig, keinen Kontrollarm“, weil aus Sicht der EMA eben die Behandlung der Patienten mit einem für sie förderlichen Arzneimittel den Vorrang vor einer Kontrollgruppe hat. Da ist in der Übersetzung für mich etwas unklar geblieben. Ich hatte Sie so verstanden, Herr Sumeray, dass Sie gesagt haben, die EMA hatte die Auflage erteilt, eine nur einarmige Studie zu machen. In der Übersetzung ist herübergekommen, dass die EMA den Rat erteilt hat. Das ist ein feiner Unterschied. Wenn die Auflage dahin geht, eine einarmige Studie zu machen, dann ist das etwas anderes als ein Rat. Ich persönlich sehe natürlich auch den Wert doppelt verblindeter randomisierter Studien; das ist alles ganz toll. Die Frage ist nur: Wo ist dann die Grenze, die die Ethik zieht? In manchen Bereichen, gerade wie hier bei Menschen in jungem Alter, kann man wohl nicht um der reinen Evidenz Willen eine

Gruppe möglicherweise im Kontrollarm „verhungern“ zu lassen, ihnen bestimmte Vorteile nicht zugänglich zu machen. Diese Problematik haben wir in vielen Fällen: Da, wo zwar zweiarmige Studien aufgelegt werden, dann aber ab einem bestimmten Punkt ein Cross-over zugelassen werden muss, treten eben dieselben Unschärfen ein. Hier wäre mein Anliegen: Was hat die FDA ganz konkret von Ihnen verlangt? Hat sie gesagt: „Macht das am besten nur einarmig“, oder hat sie gesagt: „Wir lassen nur eine einarmige Studie hier zu“?

Das waren die beiden Fragen, die ich noch hätte. Herr Vöcking hat dann noch eine. – Das hat sich erledigt. Dann würden wir zu dem formalen Teil kommen, wo der vfa vielleicht noch einmal seine Position darstellen könnte. Zuvor sollte vielleicht Herr Professor März noch zwei, drei Takte zu dem klinischen Hintergrund sagen, nur, dass wir es dann auch komplett abgearbeitet haben. Ich glaube, das gebietet der Anstand, dass wir hier nicht nur über formale Dinge diskutieren. Also kurz die Antwort auf die beiden Fragen. Ich weiß nicht, wer es macht. Herr Sumeray oder Herr Bartsch? – Bitte.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Vielen Dank für die Fragen. – Zur ersten Frage bezüglich der bedingten Zulassung unter Anforderung zusätzlicher Daten: Ich möchte zur Klarstellung nur sagen, dass die Zulassung in Europa unter besonderen Umständen geschehen ist, aber es eine volle Zulassung, keine bedingte Zulassung ist. Es gibt lediglich die Verpflichtung unsererseits, nach der Zulassung noch weitere Daten zu generieren. Und in dem Zusammenhang hat uns die EMA aufgefordert, ein globales Register anzulegen. Das ist ein Mechanismus, den wir von vielen anderen Krankheiten schon kennen. Es ist ein guter Mechanismus, um bei diesem Medikament, das dann schon benutzt wird, klinische Daten aus der Praxis zu erheben. Da kommen dann noch Patienten mit anderen Medikamenten, mit anderen Krankheiten dazu. Es ist also ein sehr nützliches Instrument. Dieses Register wird im Moment in den Vereinigten Staaten eingerichtet. Da dort das Medikament seit einem Jahr zugelassen ist, kommen jetzt auch schon die ersten Patienten in das Register hinein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu gibt es eine Nachfrage. Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine kurze Frage an Herrn Dr. Sumeray bzw. jemand anderen, der das beantworten möchte: Wann erwarten Sie die ersten Ergebnisse aus diesem Global Registry?

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Wir werden jedes Jahr ein Update herausbringen. Wir haben zum gegenwärtigen Zeitpunkt 9 Patienten in der Studie; der Plan ist, mindestens 300 zu haben. In Europa wird dieses Registry ohne Enddatum offengehalten. Das heißt, wir werden auch über die Zahl 300 hinaus Patienten einbeziehen. In den Vereinigten Staaten bezieht sich die Verpflichtung auf 300 Patienten. 300 ist eine gute Zahl bei einer so seltenen Krankheit. Das heißt, jedes Jahr werden wir also bei dieser Datenbank einen Abschluss machen. Meine Schätzung ist, dass wir nach dem ersten Jahr ungefähr 30 bis 40 Patienten haben werden. Im darauffolgenden Jahr, das wäre meine Hoffnung, werden wir schon über 100 haben. Das alles hängt aber davon ab, wie schnell es möglich sein wird, Patienten auch über den kommerziellen Markt mit diesem Medikament zu behandeln. Nicht jeder Patient, nicht jeder Arzt ist bereit, an einer Studie teilzunehmen, aber wir versuchen unser Bestes, um die Fallzahl so hoch wie möglich zu bekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann bitte der zweite Teil.

Herr Dr. Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Nur kurz, um die Frage zu den zusätzlichen Daten zum Register noch fertig zu beantworten: Das Unternehmen führt im Moment zwei Medikamenteninteraktionsstudien durch, auch auf Verlangen der EMA. Wir kommen mit diesen Studien gerade zum Schluss. Es handelt sich dabei um eine Untersuchung der Interaktion von Lomitapid mit einem schwachen CYP3A4-Inhibitor. Das bezieht sich auf das Leberenzym, das für die Verstoffwechslung dieses Medikaments verantwortlich ist.

Es gibt noch einen weiteren Bereich, wo wir zusätzliche Daten bringen. Von den Patienten, die die Phase-III-Studie abgeschlossen haben, hat sich ein großer Teil in eine Erweiterungsstudie begeben. Das heißt, sie durften das Medikament weiter nehmen. 23 Patientinnen und Patienten haben die Phase-III-Studie abgeschlossen, 19 davon wurden in die Erweiterungsstudie übernommen, einige davon nehmen das Medikament derzeit bereits seit über fünf Jahren. Zu den Outcomes bei diesen Patienten haben wir kürzlich bei der American Heart Association einen Abstract präsentiert. Das heißt, hier haben wir bereits eine längere Nachbeobachtungszeit, und es ist eine zusätzliche Quelle für Informationen.

Des Weiteren schlägt das Unternehmen vor, eine pädiatrische Studie durchzuführen; es handelt sich ja hierbei um eine pädiatrische Krankheit. Da befinden wir uns gerade in Diskussionen mit der EMA und der FDA. Wir hoffen, dass wir das sehr bald auf den Weg bringen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte noch zur Qualität des FDA-Hinweises; das müssen Sie noch beantworten. Also, haben die von Ihnen eine einarmige Studie gefordert, haben sie Ihnen das als Auflage gemacht, oder ist nur ein freundschaftlicher Hinweis gegeben worden?

Herr Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsekutivübersetzung): Es war ein freundlicher Rat der FDA. Die FDA hat uns hier eine Anleitung oder Handreichung dazu gegeben. Sie hätte nicht darauf bestanden, dass wir den Rat befolgen, aber wenn wir ihn nicht befolgt hätten, dann wäre es für uns schwierig gewesen; denn wir hätten uns dafür rechtfertigen müssen, warum wir das nicht getan haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist ähnlich wie mit unseren vorgezogenen Beratungsgesprächen und Vollständigkeitsprüfungen. Das ist auch immer ein freundlicher Rat, diese in Anspruch zu nehmen, und die Suppe auslöffeln muss man dann, wenn sie nicht in Anspruch genommen worden sind. Das passt an dieser Stelle auch.

Herr Professor März, vielleicht noch zwei, drei Takte, und dann würde ich zu den rechtlichen Dingen gerne den vfa befragen.

Herr Prof. Dr. März (D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen): Ich bin Professor für klinische Chemie und befasse mich seit 30 Jahren, im Grunde seit meiner Studentenzeit, mit der familiären Hypercholesterinämie und mit anderen Formen von Fettstoffwechselstörungen. Der biochemische, pathobiochemische und klinische Hintergrund der familiären Hypercholesterinämie und insbesondere ihrer homozygoten Ausprägungsform ist hier jetzt schon mehrfach zutreffend dargestellt worden. Ich möchte eigentlich nur einen Punkt hervorheben, der so nicht zum Ausdruck kam. Die Erforschung der fami-

liären Hypercholesterinämie durch Goldstein und Brown hat im Grunde die Regelmechanismen des Cholesterinstoffwechsels vor vielen, vielen Jahren identifiziert und am Ende zur Entwicklung der sehr erfolgreichen Statine geführt. Das Tragische an dieser Erkrankung ist, dass diejenigen Patienten, die zur Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen beigetragen haben, heute noch immer keine ausreichende Therapieoption haben, denn bei ihnen funktioniert genau das Prinzip, die Statin-Therapie, nicht oder sehr schlecht. Aus dem Grund ist, sagen wir, die wissenschaftliche Gemeinschaft sehr froh darüber, dass nun ein Wirkansatz zur Verfügung steht, der – anders als die Statine – die Produktion der LDL hemmt und damit an einem Mechanismus angreift, der bei der familiären Hypercholesterinämie ja intakt ist. Das ist also eine ergänzende, eine komplementäre Therapie zu dem, was wir bislang haben.

Ich bin hier für die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ich selbst habe sehr viele Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, auch homozygoter, gesehen. Ich habe sie alle noch vor Augen, und wir stehen bei der Therapie dieser homozygoten Patienten in der Tat mit dem Rücken zur Wand. Ich kenne die meisten Kollegen, die aktuell Patienten betreuen, auch persönlich, und ich glaube, nicht zu weit zu gehen, wenn ich sage, dass alle hocherfreut wären, wenn wir diesen zusätzlichen Zugang zur Behandlung dieser hochproblematischen Patienten auch in Deutschland leicht verfügbar hätten. Das ist der Grund, weshalb die D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Stellungnahme abgegeben hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor. – Meine Frage jetzt an die Bänke: Gibt es noch Fragen zum Medizinischen? – Ja. Bitte schön, Herr Nickel.

Herr Nickel: Ich hätte noch eine Frage zur Zulassung mit der Auflage der Exceptional Circumstances. Da geht es um das Patientenregister. Meine Lesart der EMA-Vorgaben ist, dass das Patientenregister vor allem aus Sicherheitsaspekten aufgelegt wurde, um darzustellen, inwieweit sich Lomitapid auf die Sicherheit der behandelten Patienten auswirkt, speziell im Zusammenhang mit hepatischen Ereignissen. Die Studien haben ja gezeigt, dass ein Großteil eine Steatosis hepatis entwickelt. Was sagen Sie dazu?

Herr Sumeray (Aegerion Pharmaceuticals) (Konsektivübersetzung): Das, was Sie sagen, ist ganz richtig. Der Schwerpunkt des Patientenregisters liegt auf der Erstellung eines langfristigen Sicherheitsprofils für die Patienten, die wir mit Lomitapid behandeln. Es geht auch um die Wirksamkeit, aber Sicherheit ist sicherlich ein sehr wichtiger Bestandteil des Registers. Wie Sie ja wissen, agiert Lomitapid in der Leber; Herr Professor März hat es auch ausgeführt. Der Mechanismus zur Senkung des LDL-Cholesterins hängt davon ab, dass man die Produktion des LDL-Cholesterin-Vorläufers in der Leber vermeidet oder ihm vorbeugt. Als Ergebnis haben einige unserer Patienten erhöhte Leberenzyme. Das muss wegen der Gefahr akuter Leberschädigungen überwacht werden, aber auch langfristig, da sich Fett in der Leber ansammelt und dann die Gefahr progredienter Lebererkrankungen besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Bitte schön.

Herr Nickel: Keine Nachfrage zu diesem Thema, sondern eine Nachfrage zur LDL-Apherese, gerade zur Häufigkeit der LDL-Apherese; Sie haben das angesprochen. Welche Evidenz gibt es wirklich für die zweimal wöchentliche Anwendung der LDL-Apherese bei der

homozygoten FH? Die Evidenz, die wir gefunden haben, spricht von einer einmal wöchentlichen LDL-Apherese. Ich habe da eine Veröffentlichung von Thompson und der HEART-UK LDL Apheresis Working Group gefunden oder auch eine Full Guideline des National Collaborating Centre for Primary Care. Nirgendwo wird von einer zweimal wöchentlichen LDL-Apherese gesprochen. Jetzt möchte ich gerne von Ihnen wissen, ob es dafür Evidenz gibt.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Sie haben Recht. Die Evidenzlage, das kann man so sagen, ist grundsätzlich nicht gut. Das Zweite ist: Es gibt in den einzelnen Ländern, Thompson zum Beispiel ist Großbritannien, unterschiedliche Anwendungsarten – lassen Sie es mich einmal so sagen – der Apherese. Die Evidenz, auf die wir uns beziehen, ist eine Publikation, die von Professor Julius von der Uniklinik in Dresden gemacht worden ist und die zum ersten Mal in einem Teil der Bundesrepublik die tatsächliche Behandlungssituation der Patienten mit Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie beschrieben hat. Diese Publikation ist aus dem Jahr 2013. In dieser Publikation, die auch neulich auf dem Apherese-Kongress in Dresden referiert wurde und von zahlreichen Teilnehmern des Symposiums bestätigt wurde, wird das belegt. Das wurde in Sachsen gemacht. Nicht nur die Uniklinik, sondern die gesamte Apherese-Szene in Sachsen ist beleuchtet worden. Es ist leider die einzige publizierte Evidenz, die es dazu gibt. Da ist es so, dass in aller Regel – in aller Regel heißt in dem Fall: ungefähr 80 Prozent – Apheresen bei familiärer Hypercholesterinämie, das heißt also auch unter Einbeziehung der heterozygoten, einmal pro Woche durchgeführt werden. Es gibt einen kleinen Prozentsatz, wo es häufiger durchgeführt wird, und es gibt auch vereinzelt Patienten, wo der Zeitraum länger ist, zum Beispiel alle zwei Wochen.

Die Erfahrung, die wir auf dem Markt gemacht haben – wir haben uns natürlich inzwischen mit vielen Apherese-Zentren in Verbindung gesetzt –, ist, dass man sagt – leider gibt es dazu so gut wie keine wirklich gute publizierte Evidenz; das ist jetzt einfach etwas, was ich Ihnen sage, wie es uns vom Markt berichtet wurde und wie die Experten das sehen –: In aller Regel ist es so, dass bei der familiären Hypercholesterinämie die Apherese einmal pro Woche durchgeführt wird. Das Problem bei den homozygoten ist, dass die noch extrem höhere Cholesterinwerte haben, als es zum Beispiel bei den heterozygoten Patienten der Fall ist. Es gibt da natürlich Überschneidungen. Es gibt auch schwere heterozygote Verlaufsformen, wo es teilweise häufiger gemacht wird, aber bei den homozygoten, die sozusagen die schwerstbetroffenen Patienten innerhalb dieser Gruppe sind, ist die Tendenz zu zweimal pro Woche deutlich ausgeprägter. Das können Sie jetzt nicht unbedingt mit Publikationen aus England oder den Vereinigten Staaten vergleichen, weil die Apherese-Situation in diesen Ländern ganz anders ist. In Großbritannien zum Beispiel gibt es acht Apherese-Zentren für ganz Großbritannien. Wenn Sie als Patient eine Anreise von ein paar 100 Kilometern haben, um eine Apherese zu bekommen – das können Sie sich ja gut vorstellen –, dann stößt es einfach an praktische Limitierungen, das zweimal pro Woche zu machen. Deswegen gibt es in diesen Ländern eine niedrigere Apherese-Frequenz. Das ist die einzige Begründung.**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schaaber, Nachfrage.

Herr Schaaber: In diesem Zusammenhang habe ich eine Nachfrage. In der Studie, die Sie durchgeführt haben, haben ja von den 29 Patienten 11 gar keine Apherese bekommen. Das verstehe ich in diesem Zusammenhang dann nicht so recht.

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Die Studie ist in verschiedenen Ländern durchgeführt worden: in den Vereinigten Staaten, in Kanada, in Südafrika und in Italien. Die Apherese ist nicht weltweit in jedem Land verfügbar. Es gibt zum Beispiel in Kanada nur sehr vereinzelt die Möglichkeit, überhaupt Zugang zur Apherese zu bekommen. Für Südafrika gilt das auch. In den Vereinigten Staaten wird die Apherese auch nicht wirklich flächendeckend angeboten. Vielleicht kann Herr Sumeray etwas dazu sagen. Ich weiß jetzt nicht genau, wie viele Apherese-Zentren es in den Vereinigten Staaten gibt. Wir wollten aber mit unserer klinischen Studie die medizinische Behandlungswirklichkeit der Patienten in den einzelnen Staaten, soweit es geht, abbilden.

Der Grund, warum in der Studie sowohl Patienten, die Apherese bekommen, als auch solche, die keine Apherese bekommen, inkludiert worden sind, ist zum einen einfach der, dass wir sehen wollten, ob unser Produkt auch mit Apherese funktioniert. Sie wissen, dass viele anderen Firmen, die solche oder ähnliche Produkte entwickelt haben, in der Vergangenheit Apherese als Ausschlusskriterium hatten, das heißt also, ein Patient, der Apherese bekam, durfte dann an dieser Studie nicht teilnehmen. Das wollten wir nicht. Wir wollten die klinische Wirklichkeit abbilden. Zum anderen ist es, wie gesagt, so, dass es zahlreiche Länder gibt, in denen Apherese vom Gesundheitssystem entweder gar nicht angeboten wird oder aber nur sehr vereinzelt. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Ja, zum Teil beantwortet das die Frage. Ich habe nun aber noch eine Nachfrage: Haben Sie die Daten dann auch getrennt dargestellt, und zwar im Rahmen der absoluten Senkung der Werte? Und ist das im Dossier von Ihnen auch vorgelegt worden?

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage zu dem, was Herr Schaaber gerade sagte. Es zeigten sich bei den Ergebnissen ja keine signifikanten Unterschiede. Das heißt – Sie beschreiben es ja auch selber –, dass es eigentlich unabhängig davon war, ob die Patienten eine Apherese hatten oder nicht.

Noch eine Frage. Wie viele Patienten waren es eigentlich konkret mit und ohne Apherese? In der Fachinformation spricht man von 13 Patienten mit Apherese. Handelt es sich dabei um irgendetwas Formales oder gab es dann – –

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Nein, nein. Es ist so, dass unsere Studie insgesamt 29 Patienten umschlossen hat. Davon haben 18 Patienten zu Beginn der Studie Apherese erhalten, nennen wir sie einmal Subgruppe 1. Das sind also die Patienten, die zusätzlich Apherese hatten. 11 Patienten hatten keine Apherese zusätzlich, weil sie, wie gesagt, in Ländern lebten, wo Apherese nicht angeboten wurde. Von den 18 in die Studie inkludierten Patienten, die Apherese erhielten, haben zu Beginn der Therapie aus verschiedenen Gründen – das hatte teilweise mit Nebenwirkungen zu tun, teilweise damit, dass der Informed Consent zurückgezogen wurde – 5 die Studie abgebrochen, sodass es dann eben noch 13 waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann können wir den medizinischen Teil wohl abschließen, und ich würde jetzt gerne dem vfa das Wort geben. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme im Prinzip in Ergänzung zur Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt, dass die formalen Mängel im Dossier nicht ausreichen, um eine Unvollständigkeit zu begründen. Möchten Sie dazu hier an dieser Stelle noch ergänzend vortragen, weil das ja der entscheidende Punkt ist, der der fachlichen Diskussion, die wir jetzt gerade über eine Stunde geführt haben, vorgeschaltet ist und der darüber entscheidet, ob wir überhaupt in diese fachliche Diskussion in unserer Prüfung einsteigen können? – Bitte schön, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Danke, dass Sie mir die Gelegenheit geben, ganz kurz Stellung zu nehmen. Das meiste steht ja bereits in unserer schriftlich eingereichten Stellungnahme. Aber es gibt doch eine kritische Frage, die wir beim vfa zumindest bei Betrachtung dieser Fallkonstellation für uns selber so versuchen zu beantworten, und zwar inwieweit das, was als formale Unvollständigkeit seitens des G-BA erklärt wird, inhaltliche Relevanz besitzt, was quasi eine Zusatznutzenbewertung betrifft. Ich denke, von den vier Punkten, die wir zumindest als relevante herausgelesen haben, sind drei eindeutig Bagatellen.

Ich schildere einmal ganz kurz aus meiner Vergangenheit; das ist anekdotisch. Ich habe selber einmal vor langer Zeit an der Medizinischen Hochschule Hannover Literaturrecherche betrieben. RIS- Dateien sind nun einmal eigenartig. Manchmal kann man sie am selben Rechner öffnen, je nachdem, welche Version man im entsprechenden Literaturverwaltungsprogramm hat. Am nächsten Rechner mit einer anderen Version gehen die Dinger nicht auf oder haben gewisse Reduktionen. Das, glaube ich, kann man durchaus lösen, indem man sehr schnell mit dem einreichenden Unternehmen in Kontakt tritt.

Das zweite – damit schließe ich auch ab – ist: Wir haben ja in einer anderen Stellungnahme gesehen, dass zum Beispiel Inhalte des Moduls 5 – zumindest in Worten von Herrn Kaiser vom IQWiG, aber auch, wie ich glaube, von der Patientenvertretung; es ging um eine eingereichte Patientenfeinstudie bei Afatinib – gar nicht berücksichtigt wurden bzw. angegeben wurde, die wären gar nicht enthalten. Der Hersteller hat noch einmal versichert: Die waren enthalten. – Wir als Verband haben uns noch einmal vom Hersteller rückversichern lassen, dass sie wirklich enthalten waren. Was will ich damit sagen? Ich will damit sagen: Wenn Inhalte relevant für die Zulassungsbewertung sind, werden ja die Akteure, die sich damit befassen, auch auf diese Inhalte stoßen. Wenn sie nicht relevant sind nach deren eigenem Empfinden, werden sie wahrscheinlich ignoriert, obwohl sie enthalten sind. Genau das ist auch eine Fallkonstellation, die für mich hier wieder einen Relevanzgehalt hat. Ob ich diese Inhalte in einer Summenzahl an Treffern in einem Flussdiagramm oben rechts angebe oder im Fließtext habe, und zwar drei Reihen weiter vorne – ich habe mir das selber genau angeschaut –, sollte, glaube ich, nicht so ausschlaggebend sein, um diese Konsequenz zu ziehen. Ich gestehe natürlich dem G-BA zu, dass er hier seine Aufgabe förmlich auch genau umsetzen muss, damit er eine Rechtssicherheit schafft für alle Seiten, ebenso für die Unternehmen wie für den G-BA.

Andererseits aber muss man, glaube ich, die Verhältnismäßigkeit im Auge haben. Bei diesem Hersteller handelt es sich wirklich um einen Produkthersteller. Das ist nicht der erfahrene Hersteller, der in der Übergangszeit bis zum 31.07.2011 die Möglichkeit hatte, sich neun Monate mit dieser Materie zu befassen. Vielleicht sind dann auch in der Planung einige klei-

nere Fehler passiert. Ich denke, wenn daraus die Konsequenz gezogen würde, dass eine förmliche Unvollständigkeit in der Rechtsfolge zu einer nicht zum Tragen kommenden Bewertung führen sollte, ist das zu hart.

Das ist unser Statement, und damit schließe ich auch ab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. Sie wecken jetzt ungute Erinnerungen an die Vergangenheit in mir. Sie wissen ja, dass wir gerade vor gut einem Jahr den unechten Clock Stop eingeführt haben, um gerade diesen Problemen zu begegnen, weil wir seinerzeit sehr häufig in der Situation waren, dass die Dinge aufgrund irgendwelcher Heftfehler oder Gott weiß was an die Wand gefahren wären, und der Gesetzgeber unterscheidet nun einmal nicht zwischen materiell relevanter – so sage ich es einmal – Unvollständigkeit und sonstiger Unvollständigkeit. Dieser Clock Stop und die Möglichkeit der Nachlieferung, der Nachfrage hat ja geholfen. Wir haben seither in keinem einzigen Fall mehr – es sei denn, es wurde gewillkürte Unvollständigkeit eingereicht, weil manche bewusst kein Dossier vorlegen – eine solche Entscheidung treffen müssen. Deshalb sage ich – ich hatte es eingangs schon gesagt und möchte es an dieser Stelle noch einmal unterstreichen –: Wir werden uns das selbstverständlich sehr genau anschauen. Wir werden auch das Prinzip um den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit zu betrachten haben. Wir werden aber auch zu betrachten haben, dass wir eben mehrfach mit dem pharmazeutischen Unternehmen in Kontakt getreten sind, Dinge nachverlangt haben, die nachverlangten Dinge dann wieder nicht identisch oder nicht kongruent waren mit dem, was zuvor vorgelegt worden ist. Und die Möglichkeit der Vollständigkeitsprüfung wurde nicht wahrgenommen.

Das alles sind Dinge, die mir eben heute an diesem Tage – ich sage das in aller Offenheit – diese Anhörung auch ein Stück weit sehr, sehr schwer machen. Denn wenn man diesen Wirkmechanismus hört – jetzt einfach einmal unterstellt, es funktioniert –, wenn man die Patientengruppe sieht, dann ist das einerseits eine Sache, die man selbstverständlich zur Kenntnis nehmen muss und die man auch gerne in ihrer tatsächlichen Richtigkeit und Relevanz überprüft hätte. Andererseits ist dieses Verfahren ungut gelaufen. Das ist sicherlich der Kleinheit des Unternehmens als Ein-Produkte-Hersteller geschuldet, aber wir müssen hier als G-BA eben auch in solchen Fällen sehen, dass es darum geht, keine Präzedenzfälle zu schaffen in die eine oder andere Richtung. Denn jeder, der kommt, wird sagen: Das ist eine Marginalie und das ist letztlich im Grenzbereich angesiedelt, der nicht entscheidungsrelevant ist. Was entscheidungsrelevant ist, das kann erst am Ende eines Verfahrens bewertet werden, das kann ich jetzt am heutigen Tag nicht antizipieren.

Aus dem Umstand, dass wir uns sehr intensiv auch mit den medizinischen Fragestellungen befasst haben, bitte ich Sie zu entnehmen, dass wir uns selbstverständlich auch sehr intensiv hier in unserem Diskussionsprozess noch einmal mit der Frage beschäftigen: Wie sieht es mit der Vollständigkeit aus? Für mich ist eben auch von großem Interesse, das, was jetzt noch an Informationen gegeben wurde zu den Daten, die der EMA noch vorzulegen sind, also diese Registerdaten, die ja auch, wie auf Nachfrage ausdrücklich gesagt wurde, Sicherheitsaspekte mit Blick auf möglicherweise in der Leber entstehende Komplikationen dienen sollen, aus denen möglicherweise noch – bezogen auf die Sicherheit – neue Evidenz generiert werden kann, was wiederum auch ein Anhaltspunkt sein könnte, wenn wir hier zu einer formalen Unvollständigkeit kämen, die Tür für eine erneute Nutzenbewertung aufzumachen, dann hoffentlich nach einem Beratungsgespräch mit einem vollständigen Dossier. Aber ich

will jetzt keine Ergebnisse vorwegnehmen, weil die Ergebnisse an dieser Stelle zum jetzigen Zeitpunkt eben noch nicht feststehen. Wir müssen nachher und in den kommenden Tagen darüber noch beraten.

Gibt es noch Fragen vonseiten der Bänke? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, ein kurzes Schlusswort hier abzugeben. Danach würden wir die Anhörung beenden. Wer macht es? – Sie müssen sich nur einigen. Das ist so das Problem, das sich durch den ganzen Prozess zieht. Man muss sich einig sein und dann immer einheitlich falsche oder einheitlich richtige Daten vorlegen. Aber nicht mitten im Fluss die Pferde wechseln! Das ist immer schlecht.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Das wäre genau der Vorschlag gewesen, den ich Ihnen gerade noch machen wollte. – Wenn Sie erlauben, würde ich ganz gerne sehr kurz zu den formalen Aspekten Stellung nehmen, nicht zu den formalen Aspekten im Einzelnen; das ist, glaube ich, nicht erforderlich. Das Schlusswort muss ich natürlich und möchte ich auch Herrn Bartsch überlassen.

Zunächst einmal vielen Dank, dass Sie sich so sehr um die medizinischen Aspekte dieses Produktes gekümmert haben. Ich glaube, das zeigt, dass Sie versuchen, die Basis für eine Entscheidung in der Sache über die medizinischen Aspekte zu schaffen. Und wenn Sie eben gerade davon gesprochen haben, dass Sie diese Basis auch ernst nehmen, dann glaube ich schon, dass es noch einen Weg für den G-BA gibt, die formalen Aspekte, die hier zu einer Zurückweisung geführt haben, zu überwinden. Aus unserer Sicht sind die formalen Aspekte eher Marginalien. Auch dazu noch ein kurzes Wort.

Wenn Sie davon sprechen, dass im Verfahren die Verhältnismäßigkeit zugunsten des Unternehmers gewahrt werden muss, dann gilt das, glaube ich, nicht nur für die Entscheidung in der medizinischen Sache, sondern eben auch dafür, wie man das Verfahren führt. Wir haben hier dem G-BA keinen Vorwurf zu machen, dass er nicht versucht habe, alle Informationen einzuholen, die erforderlich sind. Auch dafür wollen wir uns bedanken. Was nun an fehlenden oder strukturell an falscher Stelle stehenden Informationen noch zur Rede steht, ist allerdings gering. In Bezug auf die Frage, wie man das Verfahren noch hätte weiterführen können, wäre insbesondere in Bezug auf die RIS-Dateien, aber auch auf Diskrepanzen in der Literaturrecherche bzw. in dem Anhang, der belegen sollte, dass die Literaturrecherche korrekt durchgeführt wurde – sie wurde korrekt durchgeführt –, die Möglichkeit gewesen, schlicht beim pharmazeutischen Unternehmer kurz nachzufragen, und dann wären die relevanten Aspekte innerhalb von einem Telefonat oder wenigen Stunden ausgeräumt gewesen. Diesen Verfahrensaspekt der Kommunikation, auch nachdem die Nachlieferung erfolgt ist, würde ich hier noch ganz gerne betonen und Sie bitten, ihn mit in Ihre Überlegungen einzubeziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will an der Stelle nur Folgendes sagen, damit da kein falscher Eindruck aufkommt: Dass wir uns hier mit den medizinischen Fragestellungen befasst haben, zeigt nicht, dass ich oder irgendjemand versucht, die Basis zu schaffen, um eine Entscheidung in der Sache zu treffen, sondern es gehört für mich nur zu einer umfassenden Befassung mit der Sache und entspringt auch dem Respekt vor dem pharmazeutischen Unternehmer, dem selbstverständlich hier an der Stelle Gelegenheit ge-

geben werden soll, die Wirkungen seines Produktes darzustellen. Daraus sollte nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass wir hier jetzt zwanghaft in der Sache entscheiden.

Dann haben Sie die Verhältnismäßigkeit angesprochen. Auch dazu will ich sehr klare Worte sagen. Ich bitte einfach zu bedenken, dass wir bis zur Einführung einer Kulanzregelung in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, die der sogenannte unechte Clock Stop darstellt, Dossiers zurückgewiesen haben, in denen der Appendix 97 gefehlt hat, weil der aufgrund eines Heftfehlers nicht dabei war, dafür aber der Appendix 98 zweimal dabei war. Es geht hier nämlich um eine rein formale Vollständigkeitsprüfung. Das ist tragisch, aber es ist so. Wir haben dann im Rahmen unserer Verfahrensordnung einen unechten Clock Stop implementiert, der uns, eben weil wir gesagt haben, man muss Verhältnismäßigkeitsprinzipien auch wahren, ermächtigt, Nachforderungen an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten. Das haben wir getan, haben dann bei dieser Nachforderung – das erkläre ich hier nur fürs Protokoll – festgestellt, dass Dinge immer noch unvollständig waren, und haben dann über unsere Verfahrensordnung hinaus nochmals an den pharmazeutischen Unternehmer appelliert, bestimmte Dinge nach der Nachforderung in einer bestimmten Art und Weise in Ordnung zu bringen, und dann sind sie immer noch nicht in Ordnung gewesen. Das ist ein feiner Unterschied, als wenn man sagen würde: Wir zählen die Blätter mit dem Gummifinger und stellen dann fest, die Sachen laufen nicht.

Wir haben es mit einem Sachverhalt zu tun, der für uns eben deshalb so wichtig ist, weil wir das ja alle Tage hier erleben und wir damit natürlich auch Präzedenzfälle für andere pharmazeutische Unternehmen schaffen können. Das ist mein entscheidender Punkt – nur damit hier kein falscher Zungenschlag an dieser Stelle hineinkommt.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Das war in der Tat nicht meine Absicht, aber eine Rückfrage zu dem, was Sie gerade eben gesagt haben: Um diese zweite Nachfrage, die Sie gerade erwähnten, ist es mir gerade eben in meiner Bitte um Verhältnismäßigkeit im Verfahren gegangen. Mit ist nicht ganz klar – vielleicht könnten Sie das noch klarstellen –, welche zweite Nachfrage Sie meinen, denn: Das Dossier wurde am 15.12.2013 eingereicht, dann kam am 8. Januar 2014 eine förmliche Nachfrage mit einer Mängelliste. Daraufhin hat der pharmazeutische Unternehmer fünf Tage später gemäß § 17 der Verfahrensordnung die Unterlagen nachgereicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zu dieser Mängelliste hat es – wir können das Datum jetzt nicht sagen – noch einmal ein Telefonat gegeben, also keine förmliche Nachfrage. Das werden wir dann entsprechend auch noch protokollieren, wann dieses Telefonat stattgefunden hat. Das ist nicht der Usus in diesem Hause, dass man dazu noch Erläuterungen gibt und Weiteres sagt. Das ist der Punkt, auf den ich mich bezogen habe.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Fürs Protokoll: Das Telefonat war am 14. Januar und, in der Tat, es hat stattgefunden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Schickert (Aegerion Pharmaceuticals): Unsere Auffassung dazu ist allerdings: Das waren Gespräche dazu, wie man verbleibende Unterlagen einreicht, die gerade eben nachgefordert waren, und nicht noch einmal eine Nachforderung der Nachforderung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein. Das ist ja klar. – Abschließendes Wort?

Herr Dr. Bartsch (Aegerion Pharmaceuticals): Ja, natürlich. – Ich möchte mich ganz herzlich bedanken. Ich denke, das war ein Meeting, in dem wir unsere Sicht der Dinge darstellen konnten. Dafür möchte ich mich wirklich ganz ausdrücklich bedanken. In der Tat sind in diesem Verfahren von unserer Seite aus Sachen nicht so gemacht worden, wie sie hätten gemacht werden sollen. Wir haben daraus, denke ich, auch schon sehr viel gelernt. Wir möchten Sie einfach bitten, bei Ihrer endgültigen Entscheidung alle Sachverhalte abzuwägen. Ich denke, darauf kann ich mich hundertprozentig verlassen, dass Sie das auch tun werden. Dann hoffen wir, dass wir zu einer guten Lösung kommen werden, wie auch immer diese aussehen wird. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir bedanken uns auch für Ihre Zeit, für Ihre Mühe und für diese aus meiner Sicht auch gerade jetzt im Hinblick auf die inhaltlich geführten Diskussionen spannenden 90 Minuten – es ist sogar ein bisschen länger –, die wir hier gemeinsam verbracht haben. Danke, dass Sie da waren.

Wir beenden damit diese Anhörung, werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und Herrn Sumeray einen guten Rückflug in die USA. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.45 Uhr



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-B-049 Lomitapid

Stand: Oktober 2012

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

Lomitapid

zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL Apherese.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittel-anwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Statine: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin Fibrate: Gemfibrozil Andere Lipidsenker: Ezetimib, Ezetimib/Simvastatin, Nikotinsäure Anionenaustauscherharz: Colestyramin, Colesevelam
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	LDL-Apherese (Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren)
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	LDL-Apherese (Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung; Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren)
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>

6. [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Lomitapide	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Lomitapide Aegerion ist indiziert als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne LDL Apherese um das low-density lipoprotein-Cholesterol (LDL-C), das Gesamtcholesterol (TC), Apolipoprotein B (apo B) und Triglyceride (TG) in Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) zu reduzieren. Der Effekt von Lomitapide Aegerion auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht festgestellt.
Atorvastatin C10AA 05 Sortis®	Sortis ist auch zur Senkung von Gesamt und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...]
Fluvastatin C10AA04 Locol®	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. [...]
Lovastatin C10A A02 Mevinacor®	Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL Cholesterinspiegel im Serum, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) alleine eine ungenügende Wirkung zeigten, – bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, [...]
Pitavastatin C10A A08 Livazo®	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.
Pravastatin	Hypercholesterinämie

C10AA03 Pravastatin Stada®	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 (siehe Pkt. 5.1).[...]
Rosuvastatin C10A A07 Crestor®	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...]
Simvastatin C10A A01 Zocor®	Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie. ZOCOR wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.[...]
Ezetimib C 10 A X09 Ezetrol®	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) 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.
Ezetimib, Simvastatin C10B A02 Inegy®	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.
Gemfibrozil C10A B04 Gevilon®	Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: • 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.

	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 (siehe Abschnitt 5.1).
Nikotinsäure C10AD02 Niaspan®	Zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Niaspan ist bei Patienten in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) anzuwenden, bei denen die Cholesterin-senkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer-Monotherapie unzureichend ist. Niaspan ist als Monotherapie nur bei Patienten indiziert, die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer nicht vertragen. Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) sind während der Therapie mit Niaspan fortzusetzen.
Colestyramin C10A C 04 Quantalan®	– Die gleichzeitige Anwendung von Quantalan zuckerfrei 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 Hypercholesterolemie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. – Quantalan zuckerfrei als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterols bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterolemie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.[...]
Colesevelam C10A C 04 Cholestagel®	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-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Fachinformationen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vorgang: 2012-B-049 (Lomitapid)

Datum: 11.10.2012

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: **keine Beschränkung, Fokus auf LDL-Apherese**

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Updaterecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation (durchgeführt Recherche am 05.10.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zur Indikation „familiäre Hypercholesterinämie“ (Stand April 2012, Suchzeitraum 2007-2012). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), DAHTA, MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC und TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 101 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 7 Quellen eingeschlossen. Durch Handsuche wurden ergänzend 2 weitere Quellen aufgenommen (Reiner et al. 2011; Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003).

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

Abkürzungen:

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

G-BA	
Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapherese (selektive Verfahren mit Plasmadifferenti-altrennung). 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	<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> • 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 (Morbidity 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	
	keine
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
Atienza Merino Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. [Low density lipoprotein apheresis as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia]. Santiago de ComPostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T) 2011	Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese (14 Beobachtungsstudien eingeschlossen). "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." - 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 hypolipemic drug therapy at maximum dosages."
Zechmeister et al. Low-Density-Lipoprotein-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie. Eine systematische Übersicht. Med Klin (Munich) 2009 ; 104 (1): 1-9.	Systematischer Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der LDL-Apherese. 10 Artikel eingeschlossen (3 Fall-Kontroll-Studien, 3 Fallserien, 3 syst. Reviews*). - Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren: "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%).“ * Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen 2003, DeMott 2008, Moga 2004.
--	---

Leitlinien	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71). London: NICE 2008 Siehe auch die vollständige Fassung: DeMott et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) 2008	• “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.”
Reiner et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818	• “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 performed in highly specialized centres.” (keine GoR und LoE Verknüpfung)
Empfehlungen der “National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia”	

(Anmerkung FBMed: nicht systematisch/Evidenz-basiert)	
Goldberg et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5 (3 Suppl): S1-S8.	• "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: - 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)."
Ito et al. 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.	• Inhalt identisch zu Goldberg et al. 2011
Robinson et al. 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.	• "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 am 03.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Hyperlipoproteinemia Type II explode all trees	373

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	MeSH descriptor Hypercholesterolemia explode all trees	2251
#3	(famil*):ti,ab,kw	13285
#4	(#2 AND #3)	119
#5	(hypercholesterolem*):ti,ab,kw or (hyper-cholesterolem*):ti,ab,kw or (hyper cholesterolem*):ti,ab,kw or (hypercholesterol-aem*):ti,ab,kw or (hyper-cholesterolaem*):ti,ab,kw	3843
#6	(hyper cholesterolaem*):ti,ab,kw	1
#7	(#5 OR #6)	3843
#8	(#7 AND #3)	497
#9	(htzFH):ti,ab,kw or (htz FH):ti,ab,kw or (htz-FH):ti,ab,kw or (HeFH):ti,ab,kw or (He FH):ti,ab,kw	9
#10	(He-FH):ti,ab,kw or (hmzFH):ti,ab,kw or (hmz FH):ti,ab,kw or (hmz-FH):ti,ab,kw or (HoFH):ti,ab,kw	5
#11	(Ho-FH):ti,ab,kw or (Ho FH):ti,ab,kw	0
#12	(#9 OR #10 OR #11)	14
#13	(#1 OR #4 OR #8 OR #12)	649

Cochrane Reviews [5] | [Other Reviews \[8\]](#) | [Trials \[611\]](#) | [Methods Studies \[0\]](#) | [Technology Assessments \[13\]](#) | [Economic Evaluations \[12\]](#) | [Cochrane Groups \[0\]](#)

Cochrane Reviews, Other Reviews und Technology Assessments in Datenbank importiert

Medline (PubMed) am 03.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search hyperlipoproteinemia type ii[MeSH Terms]	4869
#2	Search "hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	20332
#3	Search famil*[Title/Abstract]	656761
#4	Search (#2) AND #3	1375
#5	Search (((hypercholesterolem*[Title/Abstract]) OR hyper-cholesterolem*[Title/Abstract]) OR hyper cholesterolem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract]) OR hyper-cholesterolaem*[Title/Abstract]) OR hyper cholesterolaem*[Title/Abstract]	24276
#6	Search (#3) AND #5	5548
#7	Search htzFH[Title/Abstract]) OR "htz FH"[Title/Abstract]) OR "htz-FH"[Title/Abstract]) OR HeFH[Title/Abstract]) OR "He FH"[Title/Abstract]) OR "He-FH"[Title/Abstract]) OR hmzFH[Title/Abstract]) OR "hmz FH"[Title/Abstract]) OR "hmz-	49

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	FH"[Title/Abstract]) OR "HoFH"[Title/Abstract]) OR "Ho-FH"[Title/Abstract]) OR "Ho FH"[Title/Abstract]	
#8	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7	7732
#9	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2007 to 2012	13
#10	Search (#8) AND guideline*[Title]	50
#11	Search (#8) AND guideline*[Title] Limits: Publication Date from 2007 to 2012	11
#12	Search (#9) OR #11 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	20
#13	Search #8 Limits: Meta-Analysis, Technical Report, Publication Date from 2007 to 2012	16
#15	Search #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2007 to 2012	54
#16	Search HTA[Title/Abstract]	1144
#17	Search (technology[Title/Abstract]) AND (report[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract])	18193
#18	Search (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]	36069
#19	Search (meta[Title/Abstract]) AND (analysis[Title/Abstract]) OR analyt*[Title/Abstract])	178678
#20	Search (((#16) OR #17) OR #18) OR #19	196720
#21	Search (#8) AND #20	55
#22	Search (#8) AND #20 Limits: Publication Date from 2007 to 2012	28
#23	Search ((#13) OR #15) OR #22	69
#24	Search (#23) NOT #12	56

#12 und #24 in Datenbank importiert

Cochrane Library Datenbank am 05.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees	375
#2	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	2266
#3	famil*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13524
#4	#2 and #3	121
#5	(hypercholesterolem*):ti,ab,kw or (hypercholesterolem*):ti,ab,kw or (hypercholesterolem*):ti,ab,kw or (hypercholesterolem*):ti,ab,kw or	3668

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	(hypercholesterolaem*):ti,ab,kw or (hypercholesterolaem*):ti,ab,kw	
#6	(hyper cholesterolaem*):ti,ab,kw	1
#7	(#5 or #6)	3868
#8	(#7 and #3)	499
#9	(htzFH):ti,ab,kw or (htz FH):ti,ab,kw or (htz-FH):ti,ab,kw or (HeFH):ti,ab,kw or (He FH):ti,ab,kw	8
#10	(He-FH):ti,ab,kw or (hmzFH):ti,ab,kw or (hmz FH):ti,ab,kw or (hmz-FH):ti,ab,kw or (HoFH):ti,ab,kw	11
#11	(Ho-FH):ti,ab,kw or (Ho FH):ti,ab,kw	12
#12	(#9 or #10 or #11)	31
#13	(#1 or #4 or #8 or #12) from 2012 to 2012, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	0

Medline (PubMed) am am 05.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search hyperlipoproteinemia type ii[MeSH Terms]	4932
#2	Search "hypercholesterolemia"[MeSH Terms]	20677
#3	Search famil*[Title/Abstract]	678669
#4	Search (#2) AND #3	1403
#5	Search (((hypercholesterolem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract]) OR hypercholesterolaem*[Title/Abstract]	24831
#6	Search (#3) AND #5	5653
#7	Search htzFH[Title/Abstract]) OR "htz FH"[Title/Abstract]) OR "htz-FH"[Title/Abstract]) OR HeFH[Title/Abstract]) OR "He FH"[Title/Abstract]) OR "He-FH"[Title/Abstract]) OR hmzFH[Title/Abstract]) OR "hmz FH"[Title/Abstract]) OR "hmz-FH"[Title/Abstract]) OR "HoFH"[Title/Abstract]) OR "Ho-FH"[Title/Abstract]) OR "Ho FH"[Title/Abstract]	55
#8	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7	7851
#10	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7 Filters: Guideline; Practice Guideline	34
#12	Search guideline*[Title]	43562
#13	Search (#8) AND #12	51
#14	Search (#10) OR #13	71
#15	Search (#10) OR #13 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2012/12/31	2

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#18	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	115
#19	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2012/12/31; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	5
#20	Search HTA[Title/Abstract]	1209
#21	Search (technology[Title/Abstract]) AND (report[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract])	19153
#22	Search (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]	39752
#23	Search (meta[Title/Abstract]) AND (analysis[Title/Abstract]) OR analyt*[Title/Abstract]	189321
#24	Search (((#20) OR #21) OR #22) OR #23	208300
#25	Search (#8) AND #24	56
#26	Search (#8) AND #24 Filters: Publication date from 2012/03/01 to 2012/12/31	1
#27	Search ((#15) OR #19) OR #26	5

#27 – davon 2 neue Dokumente: eine Leintlinie, ein systematischer Review

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip und DAHTA sowie auf den Seiten des NICE und NHSC durch Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen Hypercholesterinämie, hypercholesterolemia in verschiedenen Schreibvariationen und Abkürzungen gesucht.

Literatur:

Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Therapeutische Hämapheresen (selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung). Köln: Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, 2003. www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf, Zugriff am 12.04.2012.

Atienza Merino G. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. [Low density lipoprotein apheresis as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia]. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T), 2011. <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/CT2011-01-Idl-aferesis.pdf>, Zugriff am 16.04.2012.

DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC), 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41700/41700.pdf>, Zugriff am 02.04.2012.

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.

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.

National Horizon Scanning Centre. Mipomersen for familial hypercholesterolemia - third or fourth line. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2011. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1215/1720.85f14638d2d54c70427eee8f7de7e182.pdf>, Zugriff am 04.04.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Mipomersen for the prevention of cardiovascular events due to homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolaemia. Draft scope (Pre-referral). London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/media/7E3/F1/HypercholesterolemiaMipomersenDraftScope.pdf>, Zugriff am 12.04.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Identification and management of familial hypercholesterolaemia (CG71). London: NICE, 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41697/41697.pdf>, Zugriff am 02.04.2012

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.

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.

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.