

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lomitapid (Lojuxta[®])

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Lomitapid	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Lomitapid.....	7
Abbildung 1-2: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
Apo-B	Apolipoprotein-B
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Cyp3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HoFH	Familiäre Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-R	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
MedRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mLLT	maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)
MTP	Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
n	Anzahl der Patienten/Personen (Stichprobengröße)
OR	Odds Ratio
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
SD	Standardabweichung
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Produktinformation)
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UEs	Unerwünschte Ereignisse
UESI(s)	Unterwünschte(s) Ereignis(se) besonderen Interesses
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Aegerion Pharmaceuticals GmbH
Anschrift:	An der Welle 4, 60322 Frankfurt am Main

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Anna Casse
Position:	Vice President, Northern Europe
Adresse:	Casse-Rezvani Consulting Contora Offices Maximilianstraße 2 80539 München
Telefon:	+49 171 3628355
Fax:	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

E-Mail:	anna.casse@aegerion.com
----------------	-------------------------

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Aegerion Pharmaceuticals Ltd
Anschrift:	Lakeside House 1 Furzeground Way Stockley Park East Uxbridge UB11 1BD Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lomitapid
Handelsname:	Lojuxta[®]
ATC-Code:	C10AX12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Wirkmechanismus von Lomitapid

Lomitapid ist ein sehr wirksamer und selektiver Inhibitor des mikrosomalen Triglyzerid-Transfer-Proteins (MTP) und bewirkt eine Senkung der hohen Apolipoprotein (Apo) B-haltigen Lipidkonzentrationen, insbesondere Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), im Serum von HoFH-Patienten. MTP ist im Lumen des Endoplasmatischen Reticulums von

Enterozyten und Hepatozyten lokalisiert und für die Bindung und den Transport von Lipoproteinen zwischen Membranen verantwortlich. Normale Konzentrationen und Funktionalität von MTP sind notwendig für den Zusammenbau und die Sekretion von Apo B-haltigen Lipoproteinen, wie das Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) der Hepatozyten und die Chylomikronen der Enterozyten. Die Lipoproteine werden über die Blutbahn zu peripheren Geweben transportiert und dort zu LDL-C abgebaut. Da die Hemmung von MTP mittels Lomitapid zu einer verminderten Bildung dieser Lipoproteine führt, resultiert hieraus eine Senkung derer zirkulierenden Konzentrationen (s. Abbildung 1-1).

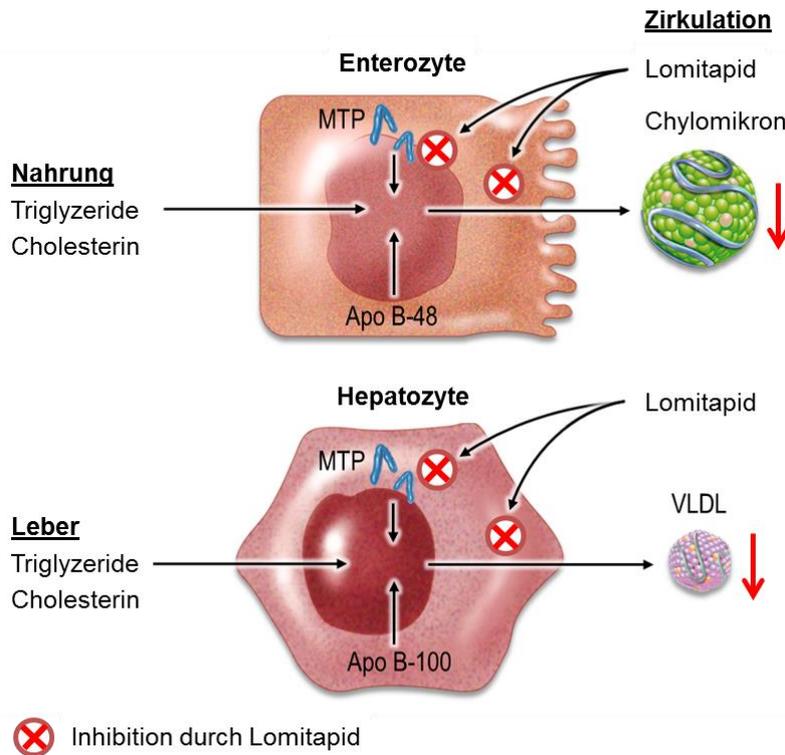


Abbildung 1-1: Wirkmechanismus von Lomitapid.

VLDL: Very-Low-Density-Lipoprotein; MTP: Mikrosomales Transfer-Protein;
Apo B: Apolipoprotein B

Abgrenzung zu anderen Wirkstoffen

Wie oben beschrieben, bewirkt Lomitapid eine Verringerung der Synthese von LDL-C. Die anderen derzeit in Deutschland verfügbaren lipidsenkenden Wirkstoffklassen (Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder, Fibrate) senken den LDL-C-Spiegel hingegen durch Erhöhung der Aufnahme von LDL-C aus dem Blut über die Bindung an den LDL-C-Rezeptor (LDL-R) auf der Oberfläche von Hepatozyten. HoFH wird allerdings mehrheitlich durch Mutationen in Genen ausgelöst, die an der normalen Funktionalität des LDL-R beteiligt sind. Daher sind Statine, Ezetimib und Gallensäurebinder bei HoFH-Patienten weniger effektiv als bei anderen Hypercholesterinämie-Patienten. Fibrate wirken hingegen direkt auf Genexpressionsebene, führen dabei aber vor allem zur Senkung von Triglyzeriden und sind aus diesem Grund vorwiegend bei familiärer Hypercholesterinämie mit erhöhten Triglyzeridwerten indiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

So sprechen HoFH-Patienten relativ schlecht auf die Behandlung mit Statinen an, wobei die LDL-C-Reduktion, je nach Art des vorliegenden LDL-R-Defekts, null bis circa 30 % beträgt. Der Nutzen von Statinen in großen klinischen Studien beruht primär auf deren LDL-C-senkenden Effekt und ist somit in HoFH-Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit verringert, da diese trotz aggressiver lipidsenkender Behandlung weiterhin sehr hohe LDL-C-Konzentrationen aufweisen. Eine zusätzliche Behandlung mit Ezetimib oder Gallensäurebindern kann stufenweise zur Verringerung des LDL-C-Wertes in HoFH-Patienten führen und erreicht eine weitere Reduktion von ungefähr 10 bis 20 %. Dieses Ausmaß an LDL-C-Senkung ist allerdings für HoFH-Patienten in Hinblick auf die anerkannten LDL-C-Zielwerte absolut nicht ausreichend.

LDL-Apherese ist ein nicht-medikamentöser, invasiver Vorgang, der somit klar vom Wirkmechanismus von Lomitapid abgrenzbar ist. Auf Grund des Rebound-Effekts der LDL-Apherese – die LDL-C-Werte steigen innerhalb weniger Tage nach Behandlung wieder stark an – muss die LDL-Apherese für eine dauerhafte LDL-C-Reduktion in einer hohen Frequenz durchgeführt werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Lojuxta [®] (Lomitapid) ist begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein-Apherese (LDL-Apherese) bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt. 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.	31.07.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	<ul style="list-style-type: none"> - Teilpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind): LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipid-senkender Therapie. - Teilpopulation 2 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind): maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss, bei dem die oben genannte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde, hat am 28.01.2015 unter der Vorgangsnummer 2014-B-120 stattgefunden.

Aegerion Pharmaceuticals folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie generell, ist allerdings der Auffassung, dass erwachsene HoFH-Patienten, die nicht maximal therapiert werden, in Deutschland in der klinischen Realität nicht existent sind (Teilpopulation 2).

HoFH ist eine chronische Krankheit, die genetisch vererbt wird und durch schon bei Geburt vorliegende erhöhte LDL-C-Werte charakterisiert ist. Stark erhöhte LDL-C-Werte stehen in Zusammenhang mit frühzeitigen und schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen. Daher werden die Patienten generell möglichst frühzeitig mit maximal tolerierbarer lipidsenkender Therapie behandelt. Die maximalen medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung sind dabei individuell je nach Toleranz und Kontraindikationen des jeweiligen Patienten einzusetzen, um eine möglichst effiziente Lipidsenkung zu erreichen. Hieraus ergibt sich, dass HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert therapiert sein müssen; eine Abweichung von dieser Strategie müsste als Therapiefehler seitens des behandelnden Arztes eingeschätzt werden. Teilpopulation 2 ist somit in der Versorgungsrealität in Deutschland nicht existent.

Vor diesem Hintergrund ist unklar, wie der vom G-BA gewünschte Vergleich der Teilpopulation 2 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLLT darzustellen ist. Daher wird die Anwendung von Lomitapid im Dossier ausschließlich für Teilpopulation 1 dargestellt: Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind als Vergleich mit der zVT „LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen)“.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Auf Grund der extrem selten Erkrankung liegen keine randomisierten vergleichenden Studien vor und die Zulassung unter „exceptional circumstances“ belegt, dass keine weitere als die vorhandene Evidenz generiert werden konnte und zukünftig keine wesentlich bessere generiert werden kann. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden primär die Baseline-kontrollierte Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012 herangezogen. Für deren Wirksamkeitsendpunkte wurden die ITT- und die Completers-Populationen dargestellt sowie für die Sicherheitsendpunkte die Safety-Population. Außerdem wurde die Subpopulation „Patienten, die mit LDL-Apherese behandelt wurden“ ergänzend betrachtet.

Unterstützend wurde ein historischer Vergleich (zur LDL-Apherese, ggf. begleitend zu mLLT) durchgeführt und die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Beobachtungsstudie LOWER (AEGR-733-025) (Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte) und die der Medikamenten-Interaktionsstudien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 (Sicherheitsendpunkte) aufgeführt.

Morbidität

Es wurden verschiedene Vergleiche durchgeführt, die in Abbildung 1-2 dargestellt sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

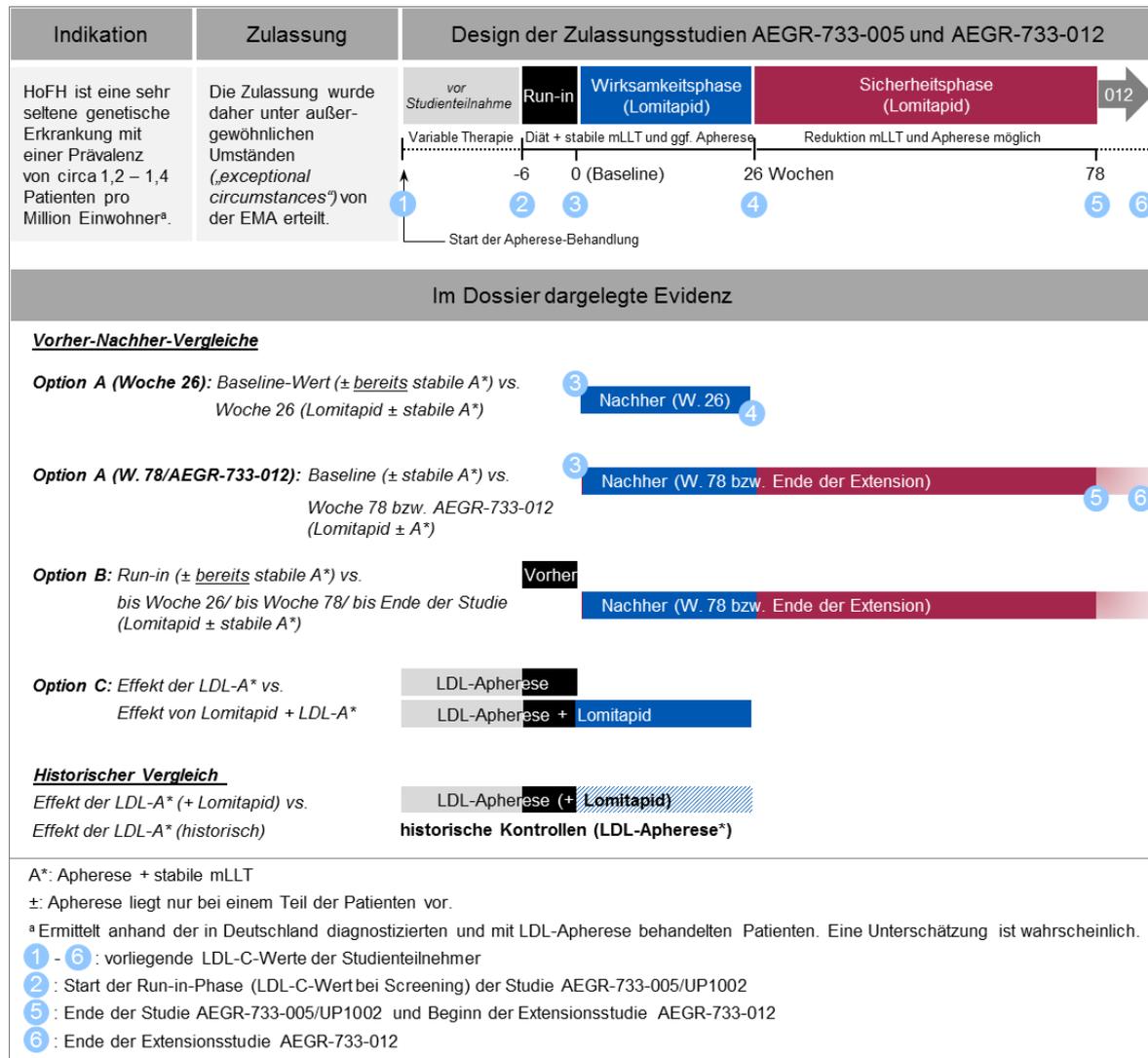


Abbildung 1-2: Vorliegende Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel im Anwendungsgebiet HoFH.

Vorher-Nachher-Vergleiche: LDL-C-Änderung

Option A

Die Behandlung mit Lomitapid führte **von Baseline bis Woche 26** der Phase 3-Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 zu einer Senkung des LDL-C-Wertes um 39,6 % (ITT; 95 % KI [-51,77; -27,41]; $p < 0,0001$) bzw. 50,2 % (Completers; 95 % KI [-61,7; -38,8]; $p < 0,001$). Die Reduktion des LDL-C-Wertes im Vergleich zu Baseline war außerdem, trotz der Möglichkeit der Reduktion der lipidsenkenden Begleittherapie ab Woche 26, zu jedem Zeitpunkt **bis zu Woche 126 der Extensionsstudie** AEGR-733-012 statistisch signifikant mit einem Niveau von $p < 0,001$ (Woche 78 Completers: LDL-C -38,4 %; 95 % KI [-52,32; -24,4]; $p < 0,001$; Woche 126 Completers: LDL-C -45,5; 95 % KI [-61,6; -29,4]; $p < 0,001$).

Option B

Zwischen der Behandlung in der Run-in-Phase (ohne Lomitapid) und der Wirksamkeitsphase (mit Lomitapid) lag eine **Behandlungsdifferenz** von 30,5 % (95 % KI [-51,39; -9,70]; $p=0,0056$) zugunsten von Lomitapid vor. Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirkung von Lomitapid unabhängig von einer erfolgten **Apherese-Behandlung** ist. Bei Patienten, die während der Studie mit LDL-Apherese behandelt wurden ($n=10$), zeigte sich von **Baseline zu Woche 26** eine LDL-C-Änderung um -41,9 % (95 % KI [-64,34; -19,48]; $p=0,0022$) im Vergleich zu der LDL-C-Änderung um -48,9 % (95 % KI [-65,17; -32,66]; $p=0,0001$) bei Patienten ohne LDL-Apherese-Behandlung und es liegen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation vor ($p=0,6827$).

Responder-Analysen der Gesamtpopulation von AEGR-733-005/UP1002 haben gezeigt, dass 22 (75,9 %) der 29 Patienten während der 26-wöchigen Wirksamkeitsphase eine LDL-C-Wert-Reduktion von mindestens 25 % erreichten. Im Gegensatz dazu wurden entsprechende LDL-C-Werte nur von 7 Patienten (24,1 %) in der Run-in-Phase (ohne Lomitapid-Behandlung) erreicht (OR 8,50; 95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$). Ähnlich verhält es hinsichtlich der Zielwerterreichung von 100 mg/dL – 15 Patienten (51,7 %) erreichten diesen Wert in der Wirksamkeitsphase, aber kein Patient in der Run-in-Phase ($p=0,0001$).

In der Gesamtschau kann aus den Vorher-Nachher-Vergleichen somit ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Lomitapid** (begleitend zu mLLT und ggf. Apherese) abgeleitet werden.

Historischer Vergleich: LDL-C-Änderung

Aus dem Vergleich der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002 mit den historischen Kontrollen der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese (ggf. begleitend zu mLLT) ist kein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der LDL-C-Änderung abzuleiten. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass Lomitapid ergänzend zur Behandlung mit LDL-Apherese zu einer dramatischen Reduktion des LDL-C-Werts führt, wenn konventionelle Therapien bereits ausgeschöpft sind. Es ist daher nicht der direkte Vergleich der Lipidsenkung von LDL-Apherese mit der Lipidsenkung von Lomitapid korrekt, sondern es muss die additive Wirkung von Lomitapid betrachtet werden, welche hochsignifikant ist.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der historischen Kontrollen die **Plausibilität des Effektes der LDL-Apherese** in der Studie AEGR-733-005/UP1002 auf. So wurde bei den Patienten ein lipidsenkender Effekt der LDL-Apherese (LDL-C-Wert von 8 Patienten vor der ersten LDL-Apherese, post-hoc bestimmt, Abbildung 1-2, Option C) bis zum Beginn der Behandlung mit Lomitapid ermittelt. Dieser betrug -41,6 % und ist somit vergleichbar mit der geschätzten mittleren Wirksamkeit der LDL-Apherese in den historischen Kontrollen (-43,3 %). Die Behandlung mit Lomitapid führte bei diesen acht Patienten zu einer additiven LDL-C-Änderung um -48,8 % bis zum Ende der Wirksamkeitsphase.

Weitere Studien: LDL-C-Änderung

Die Ergebnisse des noch laufenden Registers LOWER bestätigen die Wirksamkeit von Lomitapid im klinischen Alltag: Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurde eine LDL-C-Reduktion von 40 % (SD=29,49) erreicht und 12 Patienten (44,4 %) wiesen einen LDL-C-Wert < 100 mg/dL sowie sechs Patienten (22,2 %) einen Wert < 70 mg/dL auf.

Vorher-Nachher-Vergleich: Reduktion der Apherese-Frequenz

Drei (23 %) der 13 Patienten, die ursprünglich mit Apherese behandelt wurden, haben in der Sicherheitsphase der Studie AEGR-733-005/ UP1002 die Frequenz ihrer Apherese-Behandlung verringert und drei weitere Patienten (23 %) haben diese Therapie komplett beendet. Die mittlere Reduktion des LDL-C-Werts mittels Lomitapid blieb dennoch stabil.

Sicherheit

Vorher-Nachher-Vergleiche: Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

Die Nebenwirkungen wurden lediglich deskriptiv berichtet. Es traten in der Wirksamkeitsphase von AEGR-733-005/UP1002 bei 27 Patienten (93,1 %) unerwünschte Ereignisse (UEs) auf. Die unter Behandlung mit Lomitapid aufgetretenen UEs wurden dabei mehrheitlich als mild eingestuft. Alle **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (SUEs) der Studie AEGR-733-005/UP1002 traten in der Wirksamkeitsphase auf (3 Patienten; 10,3 %) und wurden als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Während der Extensionsstudie berichteten sieben Patienten (36,8 %) SUEs, hiervon wurden drei als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Vier Patienten (13,8 %) brachen die Studie während der Wirksamkeitsphase auf Grund von UEs vorzeitig ab, anschließend traten keine Studienabbrüche mehr auf. Während der Extensionsstudie brach keiner der Patienten die Studie auf Grund von UEs ab, ein Patient brach die Studie allerdings nach Verletzung der Alkoholrestriktion und erhöhten Transaminasen ab.

Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse

Dies verdeutlicht den temporären Charakter der Nebenwirkungen während der Lomitapid-Therapie. So war die Häufigkeit aller **gastrointestinalen Nebenwirkungen (GI UEs)** in der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 geringer (73,9 %) als in der Wirksamkeitsphase (93 %), obwohl die Patienten ab Woche 26 ihre individuelle maximale Lomitapid-Dosis erhielten. Die häufigsten GI UEs waren Diarrhö, Übelkeit, Schwindel, Bauchschmerzen und abdominale Beschwerden sowie Obstipation. Dies ist eindeutig auf den Wirkmechanismus zurückzuführen, da MTP-Inhibierung zu Störung der Fettmalabsorption und Steatorrhoe führt. Von den Ergebnissen der **Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala (GSRS)** lässt sich ableiten, dass die GI UEs als gar nicht (Wert 0) bis gering (Wert 1) belastend von den Patienten eingeschätzt wurden. So gab es bis Woche 26 und Woche 78 von Baseline eine maximale Verschlechterung der Werte um lediglich 0,4 Punkte.

Leber-assoziierte Nebenwirkungen

Es wurden Erhöhungen der Leber-Transaminasen von $\geq 3x$ ULN (zu mindestens einem Zeitpunkt der Studie) bei neun (31 %) der 29 Patienten der Studie AEGR-733-005/UP1002 gemessen. Der Anstieg von **Leber-Aminotransferasen** war mehrheitlich mittels vorübergehender Dosis-Reduktion und einer fettarmen Diät handhabbar und generell asymptomatisch. Die Betrachtung der Subgruppe **Patienten mit Lomitapid-Dosis-Reduktion** bestätigt diese Beobachtung. Außerdem musste kein Patient die Studie auf Grund von Erhöhungen der Leber-Transaminasen dauerhaft beenden. Lediglich ein Patient musste die Extensionsstudie vorzeitig auf Grund von einer Verletzung der Alkoholrestriktion beenden. Dieser Patient wies ALT-Erhöhungen auf, die auch nach Dosisreduktion auf 5 mg noch vorlagen, dies wurde aber womöglich durch den exzessiven Alkoholkonsum des Patienten beeinflusst.

Entsprechend des Wirkmechanismus von Lomitapid wies die Mehrzahl der Patienten **Erhöhungen des Leberfettgehalts** auf. So entwickelten während AEGR-733-005/UP1002 17 der 23 Patienten eine Steatosis hepatis (Fettanteil > 5,56 %). Die klinischen Daten lassen aber darauf schließen, dass die Akkumulation des Fetts in der Leber nach Beenden der Behandlung mit Lomitapid reversibel ist.

Letztlich lässt sich schlussfolgern, dass die individuelle Einstellung der Lomitapid-Dosis zusammen mit einer fettarmen Diät zu einer maximalen Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit führt.

Weitere Studien: Unerwünschte Ereignisse

Die **weiteren Studien**, die beiden Phase 1-Studien AEGR-733-024, AEGR-733-029 und LOWER, führten zu keinen von AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 abweichenden Ergebnissen bezüglich der Sicherheit.

In der **Gesamtschau der Daten zur Sicherheit** ist anzumerken, dass angestrebt wurde, Lomitapid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie LDL-Apherese mittels Vorher-Nachher-Vergleichen und historischen Kontrollen zu vergleichen. Allerdings kann kein adäquater Vergleich gezogen werden, da die Behandlung mit Lomitapid generell ergänzend zur LDL-Apherese angezeigt ist, sofern LDL-Apherese verfügbar ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1) - bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind. (Teilpopulation 2) 	<ul style="list-style-type: none"> - ja - nein¹
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ¹⁾ Teilpopulation 2 ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant. So sind HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert lipidsenkend mit Medikamenten und/oder LDL-Apherese behandelt; jegliches Abweichen hiervon müsste als Behandlungsfehler des Arztes gewertet werden. Gäbe es dennoch diese Patientenpopulation, käme sie nicht für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage, da zunächst das Therapiespektrum an konventioneller lipidsenkender Therapie ausschöpft werden würde. Dennoch nimmt Aegerion an, dass Lomitapid bei Teilpopulation 2 genauso effizient wirkt, wie bei Teilpopulation 1, denn letztere beinhaltet auch Patienten, die bestimmte Medikamente oder LDL-Apherese nicht tolerieren und somit vom Therapieregime – nicht aber von der Definition – nicht maximal therapierten Patienten (Population 2) entsprechen. Allerdings kann dies mittels der vorliegenden Evidenz formal nicht bewiesen werden, da die Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich Daten zu maximal therapierten Patienten beinhaltet.</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lomitapid

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl n (SD) » Interpretation	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
LDL-C-Änderung	Vorher-Nachher-Vergleich I (AEGR-733-005/UP1002): Run-in-Phase versus Wirksamkeitsphase	Prozentuale Änderung von Baseline zu Woche 26 (Option A) Gesamte Population (n=29): -39,6 % [-51,77; -27,41] p < 0,0001 » <u>dramatischer Effekt</u> Subgruppe LDL-Apherese (n=10): -41,9 % [-64,34; -19,48] p = 0,0022 » <u>dramatischer Effekt</u> Behandlungsdifferenz Run-in versus Wirksamkeitsphase (Option B) Gesamte Population (n=29): -30,5 % [-51,39; -9,70] p = 0,0056 » <u>dramatischer Effekt</u> Subgruppe LDL-Apherese (n=10): -28,8 % [-62,27; 4,58] p = 0,0827 » <u>dramatischer Effekt</u> Responder-Analyse (≥ 25 %-Reduktion) (Option B) OR = 8,5 [1,96; 36,79] p = 0,0006 » <u>beträchtlicher Zusatznutzen</u>	nicht quantifizierbar (mind. beträchtlich)
	Vorher-Nachher-Vergleich II (AEGR-733-012): Baseline versus Woche 126/Ende der Studie	Prozentuale Änderung von Baseline zu Woche 126 (Option A) Gesamte Population (n=19): -47,8 % [-71,34; -24,35] p = 0,0005 » <u>dramatischer Effekt</u> Behandlungsdifferenz Run-in versus Ende der Studie (Option B) Gesamte Population (n=19): -34,7 [-60,57; -8,88] p = 0,0113 » <u>dramatischer Effekt</u>	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl n (SD) » Interpretation	Ausmaß des Zusatznutzens
	Vorher-Nachher-Vergleich III (AEGR-733-005/UP1002): Historische prä-LDL-Apherese LDL-C-Werte bis Baseline versus Wirksamkeitsphase	Option C (n=8) LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese: 41,6 % [-55,83; -27,35] p=0,0002 <u>Additive</u> LDL-C-Reduktion durch Lomitapid: 48,8 [-71,05; -26,59] p=0,0013	nicht quantifizierbar
	historischer Vergleich: AEGR-733-005/UP1002 versus historische Kontrollen zu LDL-Apherese	Kein sinnvoller Vergleich und kein signifikanter Unterschied ¹	kein Zusatznutzen belegbar ¹
	LOWER (AEGR-733-025): Register	keine Vergleichsgruppe Prozentuale Änderung von Baseline (12 Monate) -40 % (SD=29,49) Responder-Analyse (12 Monate): ≥ 50 % LDL-C-Red.: 12 Patienten (n=25; 48 %) < 100 mg/dL: 12 Patienten (n=27; 44,4 %) < 70 mg/dL: 6 Patienten (n=27; 22,2 %)	nicht quantifizierbar
Reduktion der Apherese-Frequenz	AEGR-733-005/UP1002: Sicherheitsphase	keine Vergleichsgruppe Beenden der Apherese-Behandlung: 3 (23 %) ² Reduktion der Apherese-Frequenz: 3 (23 %) ²	nicht quantifizierbar
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012	Temporäre und wenig belastende UEs bei einem hohen Verzerrungspotential, da kein angemessener Vergleich möglich ist ³ . Gesamtraten: UEs bis Woche 26: 27 (93,1 %) UEs Woche 26 – 78: 21 (91,3 %) UEs bis Ende der Extension: 17 (89,5 %) SUEs bis Woche 26: 3 (10,3 %) ⁴ SUEs Woche 26 – 78: 0 (0,0 %) SUEs bis Ende der Extension: 7 (36,8 %) UEs, die bis Woche 26 zum Studienabbruch führten:	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung des Endpunkts	Evidenz	Effektmaß [95 % KI] p-Wert bzw. Anzahl n (SD) » Interpretation	Ausmaß des Zusatznutzens
		4 (13,8 %) UEs, die von Woche 26 – 78 zum Studienabbruch führten: 0 (0,0 %) UEs, die bis Ende der Extension zum Studienabbruch führten: 0 (0,0 %) Todesfälle insg.: 1 (5,3 %) ⁵ GSRs, Änderung zu Baseline: Diarrhö-Syndrom: bis Woche 26: 0,4 (1,53) Woche 26 – 78: 0,3 (0,96) Verdauungsstörungen-Syndrom: bis Woche 26: 0,4 (0,97) Woche 26 – 78: 0,4 (1,05) Obstipations-Syndrom: bis Woche 26: 0,2 (0,66) Woche 26 – 78: 0,2 (0,59) Abdominale Schmerzen: bis Woche 26: 0,3 (1,41) Woche 26 – 78: 0,0 (0,95) Reflux-Syndrom: bis Woche 26: 0,1 (0,50) Woche 26 – 78: 0,3 (0,67)	
<p>n: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; OR: Odds Ratio; UEs: Unerwünschte Ereignisse; SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; LDL-C-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin</p> <p>¹⁾ Dieser Vergleich ist nicht geeignet, da Lomitapid ergänzend zu LDL-Apherese eingesetzt wird und eine additive LDL-C-Reduktion um 43 % (ITT) bzw. 49 % (n=8) bewirkt. Dennoch bestätigen die Ergebnisse der historischen Kontrollen (-43 %) die LDL-C-Reduktion der Studie AEGR-733-005/UP1002 mittels LDL-Apherese.</p> <p>²⁾ Während der Run-in-Phase durfte die Apherese-Frequenz nicht verändert werden. Daher kann kein Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt werden.</p> <p>³⁾ Die unerwünschten Ereignisse sind lediglich deskriptiv dargestellt. Es liegt kein direkter Vergleich vor.</p> <p>⁴⁾ Nicht als zusammenhängend mit der Studientherapie eingeschätzt.</p> <p>⁵⁾ Der Todesfall (plötzliches kardiovaskuläres Ereignis) trat während AEGR-733-012 auf und wurde als nicht mit Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.</p>			

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt LDL-C-Änderung

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lomitapid basiert auf der Baseline-kontrollierten Phase 3-Studie AEGR-733-005/UP1002 und deren Extension AEGR-733-012.

Kontinuierliche Daten

Es wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich vorgenommen, der eindeutig dramatische Effekte in der LDL-C-Senkung durch Lomitapid ergeben hat. Mit einer LDL-C-Reduktion von Baseline zu Woche 26 um 39,6 % ($p < 0,0001$) in der Gesamtpopulation und von 41,9 % ($p = 0,0022$) bei den mit LDL-Apherese behandelten Patienten, liegt ein deutlich dramatischer Effekt vor, der nicht durch Zufall zu erklären ist. Bezüglich der beiden Subgruppen „Patienten mit und ohne LDL-Apherese“ liegt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor ($p = 0,6827$). Daher kann der Behandlungseffekt von Lomitapid in der LDL-Apherese-Gruppe auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtpopulation übertragen werden. In dieser zeigt sich in dem Vorher-Nachher-Vergleich hinsichtlich der LDL-C-Reduktion eine Behandlungsdifferenz zwischen der Run-in-Phase (ohne Lomitapid) und der Wirksamkeitsphase (mit Lomitapid) von 30,5 % ($p=0,0056$) zugunsten von Lomitapid. Dieser Effekt ist ebenfalls eindeutig dramatisch und der Zusatznutzen ist somit **mindestens als beträchtlich** einzustufen; das Ausmaß des Zusatznutzens wird aber auf Grund der fehlenden parallelen Vergleichsgruppe und der kontinuierlichen Effektmaße dennoch als **nicht quantifizierbar** gewertet.

Responder-Analyse

Die Responder-Analyse bezüglich des Vergleichs der Behandlung mit Lomitapid (Wirksamkeitsphase) mit der Run-in Phase hinsichtlich einer mindestens 25-prozentigen Reduktion des LDL-C hat ein Odds Ratio von 8,5 (95 % KI [1,96; 36,79]; $p=0,0006$) ergeben. Dieses Ergebnis entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Historischer Vergleich

Die Senkung des LDL-C-Werts durch LDL-Apherese der historischen Kontrollen ist nicht direkt mit der durch Lomitapid in der Studie AEGR-733-005 vergleichbar, da hier Lomitapid als Ergänzung zu LDL-Apherese eingesetzt wird und im Rahmen der Wirksamkeitsphase die LDL-C-senkende Wirkung der LDL-Apherese nicht mehr nachgewiesen werden kann. Somit ist der historische Vergleich für die Gegenüberstellung der Wirksamkeit von Lomitapid ergänzend zu LDL-Apherese mit der Wirksamkeit von LDL-Apherese nicht geeignet. Ein **Zusatznutzen** ist aus den genannten methodischen Gründen **nicht ableitbar**.

Allerdings zeigt die Betrachtung der historischen Kontrollen und der historischen prä-LDL-Apherese-LDL-C-Werte der Studienteilnehmer, dass die Baseline-Werte und die LDL-C-Reduktion durch LDL-Apherese in der Studie AEGR-733-005/UP1002 plausibel sind. Der historische Vergleich unterstützt somit die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Reduktion der Apherese-Frequenz

Da die Apherese-Frequenz während der Run-in-Phase auf Grund der Studienkriterien nicht verändert werden durfte, ist hier kein Vorher-Nachher-Vergleich möglich. Deshalb kann der Zusatznutzen für Lomitapid in diesem Endpunkt **nicht quantifiziert** werden, obwohl sechs Patienten ihre Apherese-Frequenz während der Sicherheitsphase von AEGR-733-005/UP1002 erfolgreich reduzieren konnten.

Interpretation zu den unerwünschten Ereignissen

27 Patienten (93,1 %) berichteten unerwünschte Ereignisse während der Wirksamkeitsphase der Studie AEGR-733-005/UP1002. Entsprechend des Wirkmechanismus von Lomitapid traten bei der Mehrzahl der Patienten GI UEs auf (93,1 %), deren Belastung für den Patienten anhand der Gastrointestinalen Symptom-Bewertungs-Skala abgeschätzt wurde. Es zeigten sich nur geringe Änderungen von Baseline zu Woche 26 und zu Woche 78 in der Symptomskala; die GI UEs sind daher als gut behandelbar und wenig störend einzuschätzen. Außerdem war die Ereignisrate in der Sicherheitsphase geringer als in der Wirksamkeitsphase.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende UEs traten während AEGR-733-005/UP1002 nur in der Wirksamkeitsphase auf (3 Patienten, 10,3 %) und diese wurden nicht als zusammenhängend mit der Therapie eingeschätzt. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, traten ebenfalls nur in den ersten 26 Wochen von AEGR-733-005/UP1002 auf. Lediglich in AEGR-733-012 traten bei drei von 19 Patienten (16 %) schwerwiegende UEs auf, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen könnten. Alle Patienten, die in die Sicherheitsphase eintraten, beendeten diese planmäßig und auch in der Extension AEGR-733-012 gab es keinen Studienabbruch auf Grund von UEs. Dies verdeutlicht, dass die Nebenwirkungen mittels fettarmer Diät und langsamer Auftitration der Dosis sehr gut handhabbar waren.

Dennoch gab es Patienten, die einen Anstieg der Leberenzyme ALT und AST (48 % > 2x ULN; AEGR-733-005/UP1002) sowie des prozentualen Fettanteils der Leber (78 % > 5%; AEGR-733-005/UP1002) verzeichneten. Diese Ereignisse sind klar auf den Wirkmechanismus von Lomitapid zurückzuführen. Die Leberveränderungen blieben aber asymptomatisch und verringerten sich bei Verringerung der Dosis oder vollständigem Absetzen der Medikation und kein Patient musste die Studie auf Grund dieser UEs dauerhaft abbrechen.

Zusammenfassend lagen also nur wenige schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Lomitapid vor. Die UEs akkumulierten nicht über die Zeit und sie waren mittels Einhaltens einer fettarmen Diät und der langsamen Auftitrierung der Dosis gut kontrollierbar. In Anbetracht der klinisch und statistisch signifikanten LDL-C-Reduktion in diesem sehr seltenen Krankheitsbild mittels Lomitapid liegt daher ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vor. Dies wird durch die sehr geringen Abbruchraten auf Grund von UEs (Wirksamkeitsphase: 4 Patienten (13,8 %), Sicherheitsphase und Extension: 0 Patienten) bestätigt. So hat das CHMP auf Basis der zur Zulassung eingereichten Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt und daher die Zulassung unter „exceptional circumstances“ empfohlen. Auf Grund des potentiell hohen Verzerrungspotentials des Endpunkts, der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und der deskriptiven Darstellung wird der Zusatznutzen als **nicht quantifizierbar** eingeschätzt.

Abschließende Bewertung

In der Gesamtschau der Endpunkte wird für Lomitapid ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Die Ergebnisse zum Endpunkt LDL-Reduktion sind als dramatisch einzustufen und entsprechen somit einem beträchtlichen Ausmaß des Zusatznutzens. Allerdings ist die Quantifizierung auf Grund der vorwiegend kontinuierlichen Endpunkte und der Baseline-kontrollierten Studie (Evidenzgrad III) nur eingeschränkt möglich. Unerwünschte Ereignisse traten vorwiegend während der Titrationsphase der Studie (Wirksamkeitsphase) auf und waren gut kontrollierbar. Daher werden die Ergebnisse der Sicherheitsdaten unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des Mangels einer Therapiealternative als insgesamt für die Patienten unbedeutend eingestuft und führen nicht zur Herabstufung des Zusatznutzens. Außerdem ist dieser Endpunkt potentiell hoch verzerrt und daher bei der vorliegenden Evidenzlage nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusätzlichen Studien LOWER, AEGR-733-024 und AEGR-733-029 haben die Daten von AEGR-733-005/UP1002 und AEGR-733-012 bestätigt.

Es liegt also in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der dramatischen Effekte der Vorher-Nachher-Vergleiche **ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Lomitapid im Anwendungsgebiet erwachsene HoFH-Patienten vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

HoFH ist eine sehr seltene Erbkrankheit, die durch chronisch stark erhöhte Konzentrationen von insbesondere LDL-C charakterisiert ist. Zirkulierende LDL-C-Konzentrationen zeigen einen deutlichen Zusammenhang mit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und die Ergebnisse großer randomisierter Studien deuten darauf hin, dass Verringerungen der LDL-C-Werte auch das Risiko des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen senken. Daher ist das Ziel der Therapien von Hypercholesterinämien die Senkung des LDL-C-Wertes.

Der Schweregrad des HoFH-Phänotyps basiert auf dem Mutationstyp sowie dem Ausmaß der noch vorhandenen LDL-R-Funktion. Bezüglich des LDL-R-Gens ist bei HoFH-Patienten von einer meist kompletten Fehlfunktion des Rezeptors auszugehen, da beide Allele mutiert sind. So ist der LDL-R entweder gar nicht exprimiert (< 2 % Restaktivität), defekt oder nur sehr eingeschränkt funktionsfähig (< 25 % Aktivität). Aus diesem Grund zirkuliert LDL-C bei HoFH-Patienten deutlich länger im Blut als bei Gesunden statt von der Leber aufgenommen zu werden. Diese lange Verweildauer führt zu einer signifikanten Erhöhung der LDL-C-Konzentration und gleichzeitig zu einer verstärkten Oxidation des zirkulierenden LDL-C. Die oxidierte Form des LDL-C wird von Makrophagen aufgenommen, die sich zu sogenannten Schaumzellen umwandeln und sich in der Folge in den Blutgefäßen im ganzen Körper ablagern können. Dies führt zur Bildung atherosklerotischer Plaques, welche letztlich zu koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Ereignissen sowie Schlaganfall führen können. So werden erhöhte LDL-C-Plasmakonzentrationen direkt mit der Inzidenz koronarer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle in Zusammenhang gebracht. Patienten mit HoFH erreichen unbehandelt schon sehr früh (< 20 Jahre) LDL-C-Werte, die den Schwellenwert für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen, wohingegen gesunde Personen diesen erst bei einem Alter von über 60 Jahren überschreiten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es gibt derzeit keine zufriedenstellende Therapie für erwachsene HoFH-Patienten. Das Therapieziel ist die bestmögliche und frühzeitige Reduktion der chronisch stark erhöhten LDL-C-Werte, um die von der *European Atherosclerosis Society* empfohlenen Zielwerte von < 100 mg/dL bzw. < 70 mg/dL (HoFH-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) zu erreichen. Deren Senkung mittels Einhaltens einer fettarmen Diät und einer Kombination lipidsenkender Medikamente (Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder, ggf. Fibrate) ist bei HoFH-Patienten wenig effizient, da gar keine oder eine nur sehr geringe LDL-R-Expression bzw. -Aktivität vorliegt und die Wirkmechanismen dieser Arzneimittel auf einem funktionsfähigen LDL-R beruhen. Aus diesem Grund wird bei HoFH-Patienten in Deutschland regelhaft zusätzlich die LDL-Apherese durchgeführt. Die mittels Apherese und bisher verfügbarer Medikamente erreichte Lipidsenkung führt auch bei HoFH-Patienten zu einer Verlängerung der Lebenszeit und Verringerung des Risikos, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Allerdings werden die international empfohlenen LDL-C-Zielwerte von < 100 mg/dL bei HoFH-Patienten trotz maximal tolerierter Therapie bei weitem überschritten. Auf Grund des innovativen Wirkmechanismus ist Lomitapid auch bei LDL-R-defizienten HoFH-Patienten wirksam. Daher kann zum einen der Rebound-Effekt der Apherese ausgeglichen und zum anderen die LDL-C-Konzentration zusätzlich zur konventionellen Therapie so massiv gesenkt werden, dass eine Zielwerterreichung möglich und somit die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse wahrscheinlich ist. Allerdings ist die Durchführung einer entsprechenden Studie, die den Effekt von Lomitapid auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zeigen könnte, auf Grund der Seltenheit der Erkrankung nicht umsetzbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	58 – 78 erwachsene HoFH-Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	Patienten bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1)	Nicht quantifizierbar	58 – 78
		Patienten bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind. (Teilpopulation 2)	Zusatznutzen nicht belegt ¹	0

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹⁾ Teilpopulation 2 ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant. So sind HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert lipidsenkend mit Medikamenten und/oder LDL-Apherese behandelt; jegliches Abweichen hiervon müsste als Behandlungsfehler des Arztes gewertet werden. Gäbe es dennoch diese Patientenpopulation, käme sie nicht für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage, da zunächst das Therapiespektrum an konventioneller lipidsenkender Therapie ausgeschöpft werden würde. Dennoch nimmt Aegerion an, dass Lomitapid bei Teilpopulation 2 genauso effizient wirkt, wie bei Teilpopulation 1, denn letztere beinhaltet auch Patienten, die bestimmte Medikamente oder LDL-Apherese nicht tolerieren und somit vom Therapieregime – nicht aber von der Definition – nicht maximal therapierten Patienten (Population 2) entsprechen. Allerdings kann dies mittels der vorliegenden Evidenz formal nicht bewiesen werden, da die Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich Daten zu maximal therapierten Patienten beinhaltet.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	342.745,03 € - 346.017,46 € (mit mLLT) ¹	19.879.212 € - 26.989.362 € (mit mLLT) ¹
		366.261,16 € - 465.111,15 € (mit mLLT ¹ und LDL-Apherese ²)	21.216.153 € - 36.244.407 € (mit mLLT ¹ und LDL-Apherese ²)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹) Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz auch gar keine Medikamente bedeuten. Dennoch liegt mLLT vor.

²) Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) unterschiedlich festgelegt. Aus den öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen wurde eine Spanne ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
19.879.212 € (mit mLLT) ¹ - 36.244.407 € (mit mLLT ¹ und LDL-Apherese ²)
¹) Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz gar keine Medikamente bedeuten. Dennoch liegt mLLT vor.
²) Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) unterschiedlich festgelegt. Aus den öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen wurde eine Spanne ermittelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	Patienten bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1)	342.745,03 € - 346.017,46 € (mit mLLT) ² 366.261,16 € - 465.111,15 € (mit mLLT ² und LDL-Apherese ³)	19.879.212 € - 26.989.362 € (mit mLLT) ² 21.216.153 € - 36.244.407 € (mit mLLT ² und LDL-Apherese ³)
		Patienten bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind. (Teilpopulation 2) ¹	0 € ⁴	0 € ⁴
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>¹) Teilpopulation 2 ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant. So sind HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert lipidsenkend mit Medikamenten und/oder LDL-Apherese behandelt; jegliches Abweichen hiervon müsste als Behandlungsfehler des Arztes gewertet werden. Gäbe es dennoch diese Patientenpopulation, käme sie nicht für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage, da zunächst das Therapiespektrum an konventioneller lipidsenkender Therapie ausgeschöpft werden würde. Dennoch nimmt Aegerion an, dass Lomitapid bei Teilpopulation 2 genauso effizient wirkt, wie bei Teilpopulation 1, denn letztere beinhaltet auch Patienten, die bestimmte Medikamente oder LDL-Apherese nicht tolerieren und somit vom Therapieregime – nicht aber von der Definition – nicht maximal therapierten Patienten (Population 2) entsprechen. Allerdings kann dies mittels der vorliegenden Evidenz formal nicht bewiesen werden, da die Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich Daten zu maximal therapierten Patienten beinhaltet.</p> <p>²) Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz gar keine Medikamente bedeuten. Dennoch liegt mLLT vor.</p> <p>³) Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) unterschiedlich festgelegt. Aus den öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen wurde eine Spanne ermittelt.</p> <p>⁴) Generell liegen hier theoretisch die gleichen Kosten vor, wie bei Patientengruppe 1. Allerdings ist diese Patientengruppe in Deutschland nicht existent (s. Fußnote 1) und daher fallen keine Kosten an.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
19.879.212 € (mit mLLT) ¹ - 36.244.407 € (mit mLLT ¹ und LDL-Apherese ²)
¹) Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz gar keine Medikamente bedeuten. Dennoch liegt mLLT vor.
²) Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) unterschiedlich festgelegt. Aus den öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen wurde eine Spanne ermittelt.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (mLLT) ¹	Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1)	23.516,13 € - 122.253,13 €	1.336.941 € - 9.501.481 €
		maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind (Teilpopulation 2) ²	0 € ³	0 € ³

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹) Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz gar keine Medikamente bedeuten. Dennoch liegt mLLT vor.

²) Teilpopulation 2 ist für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant. So sind HoFH-Patienten in Deutschland im Erwachsenenalter bereits maximal toleriert lipidsenkend mit Medikamenten und/oder LDL-Apherese behandelt; jegliches Abweichen hiervon müsste als Behandlungsfehler des Arztes gewertet werden. Gäbe es dennoch diese Patientenpopulation, käme sie nicht für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage, da zunächst das Therapiespektrum an konventioneller lipidsenkender Therapie ausschöpft werden würde. Dennoch nimmt Aegerion an, dass Lomitapid bei Teilpopulation 2 genauso effizient wirkt, wie bei Teilpopulation 1, denn letztere beinhaltet auch Patienten, die bestimmte Medikamente oder LDL-Apherese nicht tolerieren und somit vom Therapieregime – nicht aber von der Definition – nicht maximal therapierten Patienten (Population 2) entsprechen. Allerdings kann dies mittels der vorliegenden Evidenz formal nicht bewiesen werden, da die Studie AEGR-733-005/UP1002 lediglich Daten zu maximal therapierten Patienten beinhaltet.

³) Generell liegen hier theoretisch die gleichen Kosten vor, wie bei Patientengruppe 1. Allerdings ist diese Patientengruppe in Deutschland nicht existent (s. Fußnote 1) und daher fallen keine Kosten an.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Diagnostik

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.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von schweren Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Gegenanzeigen

Es liegen folgenden Gegenanzeigen bei der Anwendung von Lomitapid vor:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation (SmPC) genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber sowie Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten.
- Patienten mit bekannter signifikanter oder chronischer Darmerkrankung wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption.
- Gleichzeitige Anwendung von > 40 mg Simvastatin.
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid zusammen mit starken oder mittelstarken Hemmern des Cytochroms P450 (CYP) 3A4.
- Schwangerschaft.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten mit einer stabilen Erhaltungsdosis von Lomitapid, die Atorvastatin erhalten, sollte entweder ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten werden oder die Dosis von Lomitapid halbiert werden. Patienten, die einen anderen schwachen Cyp3A-Hemmer einnehmen, sollten sorgfältig überwacht werden und es sollte ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten

oder die Dosis von Lomitapid halbiert werden. Die Anwendung von Johanniskraut und Konsum von Grapefruitsaft sollte während der Einnahme von Lomitapid vermieden werden. Bei Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann davon ausgegangen werden, dass sie die Rate und das Ausmaß der Metabolisierung von Lomitapid erhöhen.

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen und die Anwendung von Lomitapid ist bei Patienten, die mit hohen Simvastatin-Dosen (> 40 mg) behandelt werden, kontraindiziert. Lomitapid wurde nicht auf Wechselwirkungen mit Gallensäurebindern (Harze wie Colesevelam und Colestyramin) untersucht. Da Gallensäurebinder die Resorption oraler Arzneimittel beeinflussen können, sollten Gallensäurebinder mindestens vier Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach Lomitapid eingenommen werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Lomitapid die Wirksamkeit östrogenbasierter oraler Kontrazeptiva direkt beeinflusst. Allerdings können Diarrhö und/oder Erbrechen die Hormonresorption senken. Vorsicht ist hingegen geboten, wenn Lomitapid mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischen Potenzial angewendet wird, denn die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist nicht bekannt. Unter Umständen ist eine häufigere Überwachung der Leberwerte erforderlich. Lomitapid erhöht außerdem die Plasmakonzentration von Warfarin. Bei Patienten, die Warfarin einnehmen, sollte der INR-Wert regelmäßig überwacht werden, insbesondere nach Änderungen der Dosierung von Lomitapid. Darüber hinaus hemmt Lomitapid P-gp *in vitro* und kann die Resorption von P-gp-Substraten erhöhen. Alkohol kann die Fettspiegel in der Leber erhöhen und eine Leberschädigung verursachen oder verschlimmern. Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lomitapid nicht empfohlen.

Weitere Hinweise zur Anwendung

Das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lomitapid werden durch die Einhaltung einer fettarmen Diät (< 20 %) reduziert. Die Anwendung zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Lomitapid sollte daher auf nüchternen Magen mindestens zwei Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden. Basierend auf Beobachtungen erniedrigter essentieller Fettsäure- und Vitamin-E-Spiegel in klinischen Prüfungen sollten die Patienten während der gesamten Behandlung mit Lomitapid täglich Nahrungsergänzungsmittel einnehmen (400 IE Vitamin E, ca. 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag).

Besondere Warnhinweise

Bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz und milder Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) sollte eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschritten werden. Lomitapid kann zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sowie zu Steatosis hepatis führen. Während des ersten Jahres sollten vor jeder Dosiserhöhung oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt, Leberuntersuchungen durchgeführt werden (mindestens ALT und AST). Nach dem ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahr sollten diese Untersuchungen mindestens alle drei Monate und vor jeder Dosiserhöhung durchgeführt werden. Die Dosis von Lomitapid sollte gesenkt werden, wenn erhöhte Aminotransferasen festgestellt werden, und die Behandlung sollte bei persistierenden oder klinisch signifikanten Erhöhungen abgebrochen werden.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Aegerion stellt vor Inverkehrbringen Fortbildungsmaterialien bereit, die sich an das medizinische Fachpersonal richten, das Lomitapid voraussichtlich verschreibt/anwendet. Dieses Material enthält detaillierte Informationen zur Diagnostik, zur Anwendung, zu gastrointestinalen und hepatischen Ereignissen, zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und zu Wechselwirkungen des Arzneimittels. Außerdem wird Schulungsmaterial für Patienten zur Verfügung gestellt, um das Verständnis der hepatischen Risiken bei der Behandlung mit Lomitapid zu gewährleisten. Darüber hinaus wurde ein Register initiiert, das die Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden, beobachtet (LOWER).

Dies ist eine Zusammenfassung, detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.