

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>)*

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Anwendungsgebiet der zur Lipidsenkung in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen .....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Lomitapid (verändert nach [8])..... 7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Apo	Apolipoprotein
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DALI	Direkte Adsorption von Lipoproteinen (Polyacrylatadsorption)
DSA	Adsorption an Dextrasulfat (LDL-Apherese-Methode)
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	European Society of Cardiology
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HELP	Heparin-induzierte LDL-Präzipitation
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLRAP1	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Adaptorprotein-1
MTP	Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
NPC1L1	Niemann-Pick-C1-Like-1
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PPAR $\alpha$	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Lomitapid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lojuxta<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C10AX12</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10038771 <sup>1</sup>	EU/1/13/851/001	5 mg	28 (Hartkapseln)
10038788 <sup>1</sup>	EU/1/13/851/002	10 mg	28 (Hartkapseln)
10038794 <sup>1</sup>	EU/1/13/851/003	20 mg	28 (Hartkapseln)
ausstehend	Zulassung beantragt	30 mg <sup>2</sup>	28 (Hartkapseln)
ausstehend	Zulassung beantragt	40 mg <sup>2</sup>	28 (Hartkapseln)
ausstehend	Zulassung beantragt	60 mg <sup>2</sup>	28 (Hartkapseln)

<sup>1)</sup> Angegeben sind die Pharmazentralnummern, die zum Zeitpunkt der Aufnahme von Lomitapid in die Lauer-Taxe vergeben wurden. Diese PZN sind für den erneuten Markteintritt nicht mehr gültig.  
<sup>2)</sup> Die Zulassung der Packungsgrößen 30 mg, 40 mg und 60 mg wurde von Aegerion Pharmaceuticals beantragt und es wird davon ausgegangen, dass diese Packungsgrößen bis Ende 2015 verfügbar sein werden (Verfahrensnummer: EMEA/H/C/002578/X/0016).

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Lojuxta<sup>®</sup> (Lomitapid) ist zugelassen zur Behandlung der familiären Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH). Diese sehr seltene Erbkrankheit ist durch stark erhöhte Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentrationen in der Blutzirkulation und ein hohes Risiko früh auftretender Atherosklerose und folglich kardiovaskulärer Ereignisse charakterisiert. Familiäre Hypercholesterinämie wird in 85 – 90 % aller Fälle durch Mutation(en) im LDL-Rezeptor (LDL-R)-Gen ausgelöst und dies trifft auch auf die Mehrzahl der HoFH-Patienten zu [1, 2]. Darüber hinaus sind weitere Mutationen bekannt, die zum Krankheitsbild HoFH führen; diese können im Gen für Apolipoprotein B, für die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) oder für das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-Adaptorprotein-1 (LDLRAP1) liegen [1]. Alle diese Proteine befinden sich im LDL-R-Signalweg und deren Mutationen führen direkt oder indirekt durch Veränderung der Funktion bzw. Expression des LDL-R oder der Bindung von LDL an den Rezeptor zu stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen.

Der Wirkstoff Lomitapid (Lomitapidmesilat) ist ein selektiver Inhibitor des mikrosomalen Transfer-Proteins (MTP) und bewirkt eine Senkung der hohen Lipidkonzentration im Blutspiegel von HoFH-Patienten [3]. Das heterodimere intrazelluläre Protein MTP ist im Lumen des endoplasmatischen Retikulums von Enterozyten und Hepatozyten lokalisiert und für die Bindung und den Transport von Lipidmolekülen zwischen Membranen verantwortlich [4, 5]. Im Darm vermittelt MTP die Bindung von aus der Nahrung aufgenommenen Triglyzeriden und (geringerer Menge) Cholesterin an das Glykoprotein Apo-B48 und letztlich die Bildung sogenannter Chylomikronen (Abbildung 2-1) [3, 4]. In der Leber bewirkt MTP die Bildung von Lipoproteinen sehr geringer Dichte, den sogenannten VLDL (Very-Low-

Density-Lipoproteine), durch die Bindung von (einem hohen Anteil) Triglyzeriden und Cholesterin, welches von der Leber selbst synthetisiert werden kann, an Apo-B100 [3, 4].

Mittels dieser Lipoproteine (Chylomikronen und VLDL) werden Lipide vom Darm bzw. von der Leber über die hydrophile Umgebung der Blutbahn zu peripheren Geweben transportiert. Durch Lyse von Triglyzeriden mittels Lipoproteinlipase auf der Oberfläche von Endothelzellen wird das Triglyzerid-reiche VLDL zu Triglyzerid-armem und Cholesterinreichem LDL-C abgebaut. Ein Großteil des zirkulierenden LDL-C wird LDL-R-vermittelt wieder in Hepatozyten aufgenommen und dort unter anderem für die Synthese von Gallensäure verbraucht [3, 6].

Da die Hemmung von MTP mittels Lomitapid zu einer verminderten Bildung von Chylomikronen im Darm und von VLDL in der Leber führt [5], resultiert hieraus eine Senkung der zirkulierenden Konzentrationen an Lipoproteinen, wie VLDL, LDL-C, Triglyzeriden, Chylomikronen und Apo-B (Abbildung 2-1) [7]. Dieser Mechanismus ist nicht von der Funktionalität oder Expression des LDL-R abhängig, welcher bei HoFH-Patienten häufig nicht funktional oder nicht (ausreichend) vorhanden ist [1, 2].

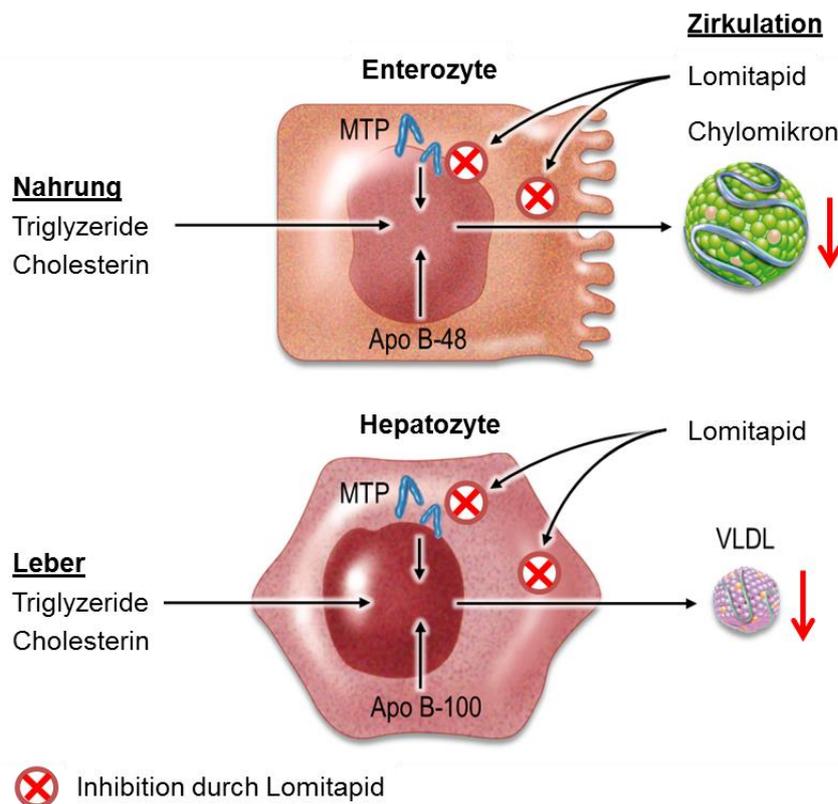


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Lomitapid (verändert nach [8]).

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

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Behandlungsempfehlungen für Hypercholesterinämien**

Lomitapid ist in Deutschland ausschließlich für die Behandlung von HoFH-Patienten zugelassen. Deren Therapie besteht aus dem Ziel, die stark erhöhten Konzentrationen von Lipoproteinen in der Zirkulation maßgeblich zu senken bzw. dauerhaft gering zu halten.

Grundlage der Therapie aller Hypercholesterinämien ist eine Änderung des Lebensstils mittels fettarmer Diät, Gewichtsnormalisierung, Verzicht auf Rauchen und Alkohol sowie regelmäßige sportliche Betätigung. Diese Maßnahmen sind allerdings bei Patienten mit HoFH für eine zufriedenstellende Senkung der LDL-C-Konzentrationen unzureichend. Aus diesem Grund ist eine medikamentöse Therapie unumgänglich, um das bei diesen Patienten extrem hohe Atherosklerose-Risiko und in Konsequenz die hohe frühe Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen maßgeblich zu senken [9].

Als Behandlungsoptionen für Hypercholesterinämien stehen Statine, Gallensäurebinder (Ionenaustauscherharze), Cholesterinresorptionshemmer und Nikotinsäure zur Verfügung (s. Tabelle 2-3). Diese Wirkstoffgruppen werden auch von der ESC/EAS-Leitlinie (Gemeinsame Leitlinie der *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) für das Management von Dyslipidämien empfohlen [9]. Die Wirkmechanismen dieser Gruppen beruhen alle auf einem funktionalen LDL-R-Signalweg [3] und werden im Folgenden näher beschrieben. Darüber hinaus sind Fibrate als lipidsenkende Wirkstoffe bei primärer Hypercholesterinämie zugelassen, allerdings trifft dies nur bei Kontraindikation von Statinen zu [10]. Nikotinsäure ist seit 2013 in der EU nicht mehr zugelassen und wird hier deshalb nicht weiter berücksichtigt [11].

Wenn medikamentöse Behandlungsoptionen keine ausreichende Lipidsenkung erzielen, kann zusätzlich die LDL-Apherese eingesetzt werden, deren Wirkmechanismus im Folgenden ebenfalls näher beschrieben wird. Auf Grund der extrem erhöhten LDL-C-Werte bei HoFH-Patienten wird LDL-Apherese – sofern verfügbar und toleriert – regelhaft bei HoFH-Patienten empfohlen und ist in Deutschland für diese Patientengruppe erstattungsfähig [12, 13].

Als letzte Option für die Behandlung HoFH-Patienten kommt in Einzelfällen eine Lebertransplantation in Frage. Diese ist äußerst wirksam und führt quasi eine Heilung herbei, allerdings besteht, neben dem Problem der Verfügbarkeit von Transplantationsorganen und den Risiken des chirurgischen Eingriffs, die Gefahr einer Abstoßungsreaktion. Lebenslange Immunsuppression des Patienten ist die Folge und aus diesen Gründen wird diese Therapieoption nur äußerst selten gewählt [14].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Anwendungsgebiet der zur Lipidsenkung in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation
<b>Atorvastatin</b> <sup>1</sup> (Statine) Quelle: Fachinformation Atorvastatin AbZ (generisch) [15]	„[...] Atorvastatin ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei <b>Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. [...]“
<b>Simvastatin</b> <sup>1</sup> (Statine) Quelle: Fachinformation SimvaHEXAL (generisch) [16]	„[...] Zur Behandlung der <b>homozygoten familiären Hypercholesterinämie</b> begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. [...]“
<b>Fluvastatin</b> <sup>1</sup> (Statine) Quelle: Fachinformation Fluvastatin AbZ (generisch) [17]	„ <u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit <b>primärer Hypercholesterinämie</b> oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.“
<b>Ezetimib</b> (Cholesterinresorptionshemmer) Quelle: Fachinformation Ezetrol® [18]	„[...] <b>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</b> : EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit <b>homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> . Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. [...]“
<b>Ezetimib/Simvastatin</b> (fixe Kombination) Quelle: Fachinformation Inegy® [19]	„[...] <b>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</b> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit <b>homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> . Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL [low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. [...]“
<b>Ezetimib/Atorvastatin</b> (fixe Kombination) Quelle: Fachinformation Atozet® [20]	„ <b>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</b> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit <b>homozygoter familiärer Hypercholesterinämie</b> . Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.“
<b>Colesevelam</b> <sup>2</sup> (Gallensäurebinder/ Ionenaustauscherharze) Quelle: Fachinformation Cholestagel® [21]	„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 <b>primärer Hypercholesterinämie</b> 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 <b>primärer Hypercholesterinämie</b> 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 <b>familiärer Hypercholesterinämie</b> , angewendet werden.“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation
<b>Gemfibrozil</b> (Fibrate) Quelle: Fachinformation Gevilon® (generisch) [10]	„Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte</li> <li>• gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird</li> <li>• <b>primäre Hypercholesterinämie</b>, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. [...]“</li> </ul>
<p><sup>1)</sup> Für die Wirkstoffgruppe der Statine werden beispielhaft die Anwendungsgebiete von Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin aufgeführt. Darüber hinaus sind die folgende Statine in Deutschland zugelassen: Lovastatin (generisch [22]), Pitavastatin [23], Pravastatin (generisch [24]) und Rosuvastatin [25]. Deren Anwendungsgebiete unterscheiden sich allerdings nicht maßgeblich von dem von Fluvastatin und werden hier deshalb nicht detailliert aufgeführt.</p> <p><sup>2)</sup> Es wurde beispielhaft das Anwendungsgebiet von Colesevelam aufgeführt. Das Anwendungsgebiet des zweiten zugelassenen Gallensäurebinders, Colestyramin (Quantalan®), unterscheidet sich hiervon nicht [26].</p>	

**Statine**

Statine (Atorvastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin) verhindern als selektive, kompetitive 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase)-Inhibitoren die Synthese von Cholesterin in der Leber [15]. Die hierdurch ausgelöste Reduktion intrazellulärer Cholesterin-Konzentrationen induziert eine verstärkte LDL-R-Expression auf der Zelloberfläche der Hepatozyten. Dies resultiert wiederum in einer erhöhten Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation und somit in einer verringerten LDL-C-Konzentration in der Blutbahn [15].

**Gallensäurebinder/Ionenaustauscherharze**

Gallensäure wird in der Leber ausschließlich aus Cholesterin synthetisiert und anschließend in den Darm sezerniert [21]. Ein Großteil der Gallensäure wird anschließend vom Darmtrakt rückresorbiert und über den enterohepatischen Kreislauf zurück zur Leber transportiert [21]. Gallensäurebinder, wie Colesevelam und Colestyramin, wirken indirekt, indem sie Gallensäure binden und dadurch deren Rückresorbierung hemmen und so letztlich den Transport in die Leber verhindern. Als Folge wird in der Leber vermehrt Gallensäure aus Cholesterinspeichern synthetisiert. Der hohe Verbrauch an Cholesterin führt zur erhöhten Expression von LDL-R, was wiederum die Aufnahme von LDL-C aus dem Blutstrom und somit eine Verringerung der LDL-C-Konzentration in der Zirkulation bewirkt [21].

**Cholesterinresorptionshemmer**

Ezetimib ist der einzige Vertreter der Gruppe der Cholesterinresorptionshemmer und verhindert die Aufnahme von Cholesterin im Darm, indem es den Steroltransporter Niemann-Pick-C1-Like-1 (NPC1L1)-Protein beeinflusst, der für die intestinale Cholesterinaufnahme verantwortlich ist [18]. Hieraus ergibt sich ein verringerter Cholesterin-Transport zur Leber, welche wiederum mittels verstärkter LDL-R-Expression und somit LDL-C-Aufnahme reagiert. Das Resultat ist erneut eine verringerte LDL-C-Konzentration in der Zirkulation [18].

***Fibrate***

Fibrate steigern mittels Regulation der Genexpression die periphere Lipolyse von triglyzeridreichem VLDL und Chylomikronen in Peroxisomen durch Bindung an den intrazellulären PPAR $\alpha$  (Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha) [9]. Darüber hinaus wird durch das Fibrat Gemfibrozil die Synthese von VLDL in der Leber gehemmt [10]. Fibrate sind besonders effizient in der Reduktion von Triglyzeriden und werden deshalb vorwiegend bei einem Krankheitsbild mit erhöhten Triglyzeridwerten eingesetzt.

***LDL-C-Apherese***

Die verschiedenen Lipidsenker können und sollen insbesondere bei HoFH-Patienten in Kombinationen angewandt werden (z. B. Statine und Ezetimib, Statine und Gallensäurebinder), um eine verstärkte Absenkung der extrem erhöhten LDL-C-Konzentration zu bewirken [9, 18, 19, 21]. Erfahrungsgemäß gelingt dies allerdings nur vorübergehend bzw. nicht in zufriedenstellendem Ausmaß. Speziell bei HoFH-Patienten reicht auf Grund fehlender oder verminderter LDL-R-Expression die LDL-C-Senkung mittels medikamentöser Behandlung nicht aus [3, 27, 28]. Darüber hinaus können Unverträglichkeiten bestimmter Medikamente, beispielsweise auf Grund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen, vorliegen.

Die derzeit letzte Möglichkeit zur LDL-C-Senkung bei diesen therapierefraktären Patienten stellt die LDL-Apherese dar. LDL-Apheresen werden nach §3 Absatz 1 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung bei Patienten mit HoFH durchgeführt und erstattet [12].

LDL-Apherese ist eine Form der therapeutischen Hämapherese, bei der LDL-C selektiv aus dem Serum oder Vollblut eliminiert wird. Dieses Blutreinigungsverfahren findet außerhalb des Körpers statt, nach Entfernung des LDL-C wird das „gereinigte“ Blut wieder zurückgeführt. Hierbei sind in Deutschland derzeit fünf verschiedene Techniken zugelassen. Dies sind Lipidfiltration/ Membran-Differential-Filtration (MDF)/ Doppelmembranfiltration/ Doppelfiltrations-Plasmapherese (DFPP)/Kaskadenfiltration, Immunadsorption, Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitationen (H.E.L.P.<sup>®</sup>)-Verfahren, Adsorption an Dextransulfat (DSA) und Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI<sup>®</sup>) [13, 29]. Bei der LDL-Apherese wird der LDL-C-Spiegel akut bis zu über 60 % gesenkt, steigt aber innerhalb weniger Tage (50 % LDL-C-Resynthese nach ~ 4 Tagen, 90 % nach ~ 13 Tagen) wieder nahezu auf das Ausgangsniveau an; dies ist der sogenannte Rebound-Effekt der LDL-Apherese [30]. Wird die Behandlung kontinuierlich durchgeführt, sinkt der mittlere Baseline-Wert der LDL-C-Konzentration allerdings dauerhaft [29, 31].

**Abgrenzung des Wirkmechanismus von Lomitapid gegenüber den anderen zugelassenen Therapieoptionen*****Zulassung unter „Exceptional circumstances“***

Lomitapid wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMA (*European Medicines Agency*) unter besonderen Umständen, sogenannten „exceptional circumstances“ zugelassen. In den USA wurde hingegen eine Orphan Drug Designation von der FDA (*US Food and*

*Drug Administration*) für Lomitapid vergeben. Diese Entscheidungen beruhen auf der extremen Seltenheit der Erkrankung HoFH und der Neuartigkeit des betroffenen Wirkstoffes in diesem Anwendungsgebiet.

So wird eine Zulassung unter besonderen Umständen nur dann von der EMA erteilt, wenn ein Antragsteller nachweisen kann, dass es ihm vernünftigerweise nicht möglich ist, vollständige Auskünfte über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu machen [32]. Diesen Umstand wird nur ein Medikament mit innovativem Wirkmechanismus gerecht, da ein Wirkstoff ohne vollständige Evidenz nicht zugelassen werden würde, würde es gleich effizient wirkende Alternativen bereits geben. Ebenso wird eine Orphan Drug Designation nur dann vergeben, sofern es kein vergleichbares Medikament auf dem Markt gibt oder der neue Wirkstoff dem bereits zugelassenen Wirkstoff in Effizienz oder Sicherheit deutlich überlegen ist [33]. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (Europa) bzw. mit Orphan Drug Designation (USA) veranschaulicht somit, dass Lomitapid einen innovativen Wirkmechanismus hat, der nicht vergleichbar mit anderen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet HoFH ist.

#### ***Abgrenzung des Wirkmechanismus von Lomitapid gegenüber den anderen zugelassenen Wirkstoffgruppen***

Die lipidsenkende Wirkung der Statine, Gallensäurebinder und Ezetimib beruht vorwiegend auf einer erhöhten Expression des LDL-R auf der Zelloberfläche von Hepatozyten und die dadurch verstärkte Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation. Dies ist ein grundlegender Unterschied zum Wirkmechanismus von Lomitapid, welcher unabhängig vom LDL-R-Signalweg wirkt und stattdessen die Bildung und den Export von LDL-C verhindert. Da die Entstehung des Krankheitsbildes der Familiären Hypercholesterinämie bei 85 - 90 % der Patienten auf einer verminderten oder komplett fehlenden Expression des LDL-R beruht [1, 2], ist Lomitapid im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffklassen ein orales lipidsenkendes Medikament, das auf Grund seines Wirkmechanismus auch bei HoFH-Patienten mit komplett fehlender LDL-R-Expression ohne Einschränkung die LDL-C-Konzentration senkt.

Fibrate wirken hingegen direkt auf Genexpressionsebene, führen dabei aber vorwiegend zur Senkung von Triglyzeriden und sind aus diesem Grund nur bei familiärer Hypercholesterinämie mit erhöhten Triglyzeridwerten indiziert. Im Gegensatz dazu bewirkt Lomitapid insbesondere die Senkung von LDL-C-Konzentrationen in der Zirkulation, deren stark erhöhte Werte das Hauptcharakteristikum der HoFH darstellt.

#### ***Abgrenzung des Wirkmechanismus von Lomitapid gegenüber LDL-Apherese***

LDL-Apherese ist ein invasiver, nicht-medikamentöser Vorgang, der bei therapierefraktären Hypercholesterinämie-Patienten angewandt und erstattet wird, um die LDL-C-Konzentration weiter zu senken, wenn konventionelle medikamentöse Optionen ausgeschöpft sind und Zielwerte nicht erreicht werden. Hierbei wird LDL-C außerhalb des Körpers aus dem Serum oder Vollblut herausgefiltert, wofür ein venöser Zugang benötigt wird. Im Gegensatz dazu ist Lomitapid eine orale, nicht-invasive Therapie, die auf Grund der effizienten Senkung der

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

LDL-C-Konzentration den Rebound-Effekt der LDL-Apherese und möglicherweise die Häufigkeit der Apherese-Anwendungen der HoFH-Patienten beeinflussen könnte.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Lojuxta<sup>®</sup> (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.</p> <p>Die Diagnose HoFH sollte, wenn möglich, genetisch bestätigt werden. Andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien sowie sekundäre Ursachen von Hypercholesterinämien (z.B. nephrotisches Syndrom oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen werden.</p>	Nein <sup>1</sup>	31.07.2013	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p><sup>1</sup>) Obwohl HoFH eine extrem seltene Krankheit ist und die FDA Lomitapid den Orphan Drug-Status zugesprochen hat, wurde von der EMA kein Orphan Drug-Status für Lomitapid vergeben. Dies wurde damit begründet, dass die HoFH-Patienten als eine Teilpopulation der familiären Hypercholesterinämie (FH) betrachtet wurden, welche sowohl HoFH- als auch HeFH-Patienten beinhaltet und die Anforderungen an ein seltenes Leiden somit nicht erfüllt.</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Produktinformation (SmPC) von Lojuxta<sup>®</sup> mit Stand vom 15. März 2015 entnommen [34].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.*

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Produktinformation (SmPC) von Lojuxta<sup>®</sup> herangezogen [34]. Diese Quelle wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Lomitapid verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen [1-4, 6, 7].

Weitere im Anwendungsgebiet von Lojuxta<sup>®</sup> verwendete Arzneimittel und nicht-medikamentöse Therapieoptionen wurden aus der ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien identifiziert [9] und anschließend auf die in Deutschland für HoFH zugelassenen Arzneimittel reduziert. Zur näheren Beschreibung der allgemeinen Wirkweise der verschiedenen Wirkstoffgruppen und Therapieoptionen wurden Fachartikel und die entsprechenden Fachinformationen verwendet [3, 9, 10, 14-19, 21-25, 27, 28]. Hiermit wurde auch die Abgrenzung von Lomitapid gegenüber den anderen lipidsenkenden Wirkstoffen bestimmt. Die Informationen zu der LDL-Apherese entstammen Fachartikeln sowie der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung und des Berichts des Arbeitsausschusses „Therapeutische Hämapheresen“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen [12, 13, 29-31].

Der Zulassungsstatus der Wirkstoffgruppe Nikotinsäure wurde der Website der EMA entnommen [11]. Die Anforderungen an eine Zulassung unter besonderen Umständen in Europa wurden ebenfalls auf der Website der EMA recherchiert und die Angaben über die Voraussetzungen für die Vergabe einer Orphan Drug Designation stammen von der Website der FDA [32, 33].

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. (2011): Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 5(3 Suppl):S1-8.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. (2014): Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 35(32):2146-57.
3. Rader DJ, Kastelein JJP (2014): Lomitapide and Mipomersion - Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*; 129:1022-32.
4. Raval SK, Raval PS, Jain MR (2012): Emerging therapies for dyslipidemia: known knowns and known unknowns of MTP inhibitors. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*; 6(1):24-9.
5. European Medicines Agency (2013): EPAR Lojuxta. [Zugriff: 06.02.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002578/WC500148551.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf).
6. Biggerstaff KD, Wooten JS (2004): Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *AJP: Advances in Physiology Education*; 28(3):105-6.
7. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J (2012): Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutrition & metabolism*; 9:14.
8. Cuchel M, Blom DJ, Averna MR (2014): Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements*; 15(2):33-45.
9. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 217 Suppl 1:S1-44.
10. Pfizer (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. European Medicines Agency (2013): European Medicines Agency confirms recommendation to suspend Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn. [Zugriff: 17.11.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000889/human\\_med\\_001104.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000889/human_med_001104.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL\\_2014-07-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-921/MVV-RL_2014-07-17.pdf).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2003): Therapeutische Hämaferesen: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Stand: 13.10.2014 [Zugriff: 13.10.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-240/HTA-Apheresen.pdf>.
14. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK (2004): Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current opinion in lipidology*; 15(4):413-22.
15. AbZ Pharma (2011): Atorvastatin AbZ 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Hexal AG (2002): SimvaHEXAL® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 09/2014 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. AbZ Pharma (2013): Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. MSD (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. MSD (2004): Inegy®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. MSD (2014): Atozet® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2014 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. AbZ Pharma (2003): Lovastatin AbZ 20/40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Recordati Pharma (2011): Livazo 4 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 09/2012 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. AbZ Pharma (2014): Pravastatin AbZ 10mg/ 20 mg/40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. AstraZeneca (2008): CRESTOR 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Bristol-Meyers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Raal FJ, Santos RD (2012): Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*; 223(2):262-8.
28. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. (2013): Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*; 34(45):3478-90.
29. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R (2012): LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *TheScientificWorldJournal*; 2012:314283.
30. Kroon HM, van't Hof MA, Demacker PNM, Stalenhoef AF (2000): The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*; 152:519-26.
31. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. (2010): Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*; 208(2):317-21.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. European Medicines Agency (2005): Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. [Zugriff: 10.10.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf).
33. Food and Drug Administration (FDA) (2014): FDA Regulations for Orphan Drug Designation: 21 CFR Part 316. [Zugriff: 18.11.2014]. URL: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=51cf70689d51f0ea4147c0a8ac649321&rgn=div5&view=text&node=21:5.0.1.1.6&idno=21>.
34. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Stand: März 2015)