

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>)*

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

## **Modul 3 A**

*Homozygote familiäre Hypercholesterinämie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 12.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Verschiedene Ursachen der familiären Hypercholesterinämie.....	18
Tabelle 3-2: Kategorisierung der Mutationen im <i>LDLR</i> -Gen (nach [4]) .....	20
Tabelle 3-3: LDL-C-Zielwerte der ESC/EAS-Leitlinie für das Management von Dyslipidämien ([3, 15, 38]) .....	29
Tabelle 3-4: Historisch berichtete generelle Prävalenz von HoFH.....	31
Tabelle 3-5: Prävalenz von HoFH in Deutschland nach einer Umfrage im Jahr 2012 (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten).....	31
Tabelle 3-6: Prävalenz von HoFH in Deutschland nach dem KBV-Qualitätsbericht 2013 (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten).....	32
Tabelle 3-7: Prävalenz von HoFH in Europa nach dem EAS Consensus Panel 2014 .....	33
Tabelle 3-8: Prävalenz in den Jahren 2012 und 2013 für HoFH in Deutschland (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten).....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	74
Tabelle 3-19: Geschätzter Versorgungsanteil von Lomitapid in den ersten drei Jahren nach Marktwiedereinführung in Deutschland .....	79
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten (insgesamt) für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit von den zu erwartenden Versorgungsanteilen .....	80

Tabelle 3-21: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 99

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Cholesterin-Werte in Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie (HoFH und HeFH) im Vergleich zu gesunden Personen (nach [20] bzw. [21]).....	21
Abbildung 3-2: Relation von proportionaler Inzidenz in der Reduktion schwerer koronarer Ereignisse und LDL-C-Senkung (Mittelwert absoluter Reduktion in einem Jahr) (nach [23]). .....	22
Abbildung 3-3: Die Ausbildung von Atherosklerose (nach [31]).....	24
Abbildung 3-4: Cholesterin-Rebound nach erfolgter LDL-Apherese (nach [45]).....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	<i>Adverse Events of Special Interest</i>
ALA	Alpha-Linolensäure
ALT	Alaninaminotransferase
Apo B	Apolipoprotein B
<i>APOB</i>	Gen des Apolipoprotein B
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ARFI	<i>Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BKS	Blutkörperchensenkungsrate
Cyp3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
DDD	Defined Daily Dose
DHA	Docosahexaensäure
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
EPA	Eicosapentaensäure
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HeFH	Familiäre Hypercholesterinämie heterozygoter Ausprägung
HoFH	Familiäre Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
IE	Internationale Einheiten
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung

LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
<i>LDLR</i>	Gen des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors
LDL-R	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
LDLRAP1	LDL-R-Adaptor-Protein 1
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MEDPED	<i>Tracking MEDical PEDigrees with FH to Make Early Diagnoses and Prevent Early Deaths</i>
mLLT	Maximal lipidsenkende Therapie
MR	Magnetresonanz
PCSK9	Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
zbA	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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

Das Krankheitsbild HoFH ist bei der Mehrheit der Patienten unbehandelt durch chronisch extrem erhöhte Serum-LDL-Cholesterin (LDL-C)-Konzentrationen von über 500 mg/dL charakterisiert. Es gibt derzeit noch keine zufriedenstellende Therapie, um die LDL-C-Werte ausreichend zu senken [2, 3]. Die vorhandenen Behandlungsoptionen setzen sich aus dem Einhalten einer fettarmen Diät, einer individuell maximal tolerierten Kombination aus lipidsenkenden Arzneimitteln (Statine, Gallensäurebinder, Ezetimib und ggf. Fibrate) und LDL-Apherese zusammen [3-6].

Nach den Kriterien von § 6 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Lomitapid (begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln mit oder ohne LDL-Apherese):

1. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Teilpopulation 1).
2. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung (Teilpopulation 2).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 28.01.2015 unter der Vorgangsnummer 2014-B-120 stattgefunden. Als Grundlage für das Beratungsgespräch wurde dem G-BA vorab ein Positionspapier übermittelt. Die finale Niederschrift wurde Aegerion Pharmaceuticals am 08.04.2015 übermittelt und ist Modul 5 dieses Dokuments beigefügt [7]. Der G-BA hat nach formaler Beurteilung des Anwendungsgebiets von Lomitapid folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

1. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind: LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie (Teilpopulation 1).
2. Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind: maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung (Teilpopulation 2).

Aegerion Pharmaceuticals (Aegerion) folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie generell und deren Umsetzung im Dossier wird im Folgenden konkretisiert.

### **Medikamentöse Therapieempfehlungen für HoFH**

Das Krankheitsbild HoFH ist durch von Geburt an stark erhöhte LDL-C-Werte charakterisiert, so dass die diätischen und medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung nicht ausreichen, um auch nur annähernd den von internationalen Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL (bzw. 70 mg/dL für Patienten mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit und 135 mg/dL für Kinder) zu erreichen [3, 6, 8]. HoFH-Patienten werden gemäß den Empfehlungen für andere Hypercholesterinämien behandelt, lediglich die Intensität der Therapie wird der Schwere der Krankheit angepasst. So wird neben einer fettarmen Diät bei erwachsenen HoFH-Patienten grundsätzlich die Gabe eines Statins in hoher Dosis empfohlen, um mind. eine 50 prozentige Reduktion des LDL-C-Werts zu erreichen [4]. Entsprechend einer Stufentherapie werden Statine schrittweise mit Ezetimib und ggf. Gallensäurebindern oder Fibraten und LDL-Apherese kombiniert [3-6]. Hierbei ist zu beachten, dass die extrem erhöhten LDL-C-Werte bei 85 bis 90 % der HoFH-Patienten auf eine verminderte oder komplett fehlende Expression bzw. Funktionalität des LDL-Rezeptors (LDL-R) zurückgeführt werden (s. Modul 2) [3, 8]. Infolgedessen wirken die oben genannten Medikamente bei der Mehrheit der HoFH-Patienten im Vergleich zu Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie (HeFH) oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie weniger effektiv, da deren Wirkmechanismen auf der Expression und Funktionalität des LDL-R auf Hepatozyten beruhen [9].

### **Beginn der medikamentösen Therapie**

Da HoFH eine Krankheit ist, die genetisch vererbt wird und somit schon bei Geburt vorliegt, müssen die Patienten möglichst früh behandelt werden [3]. Daher wird die Gabe von Statinen je nach deren Zulassung schon bei Kindern ab acht Jahren bzw. „so früh wie möglich“ empfohlen [3, 4]. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen in der Therapie von Kindern mit Statinen vor und diese beziehen sich häufig auf Studien mit HeFH-Patienten. In Deutschland sind die Statine Atorvastatin (HeFH) und Simvastatin ab 10 Jahren sowie Fluvastatin ab 9 Jahren (HeFH) in geringer Dosis zugelassen, wohingegen Pravastatin ab 8 Jahren (HeFH) und Rosuvastatin schon ab 6 Jahren (HeFH, Erfahrung mit HoFH ab 8 Jahren) angewandt werden dürfen [10-14]. Ezetimib ist für Kinder ab 10 Jahren zugelassen und weist in der Fachinformation auf begrenzte Daten in der Altersklasse 6 bis 10 Jahre hin [15]. Dementsprechend wird auch das Kombinationspräparat aus Simvastatin und Ezetimib

(Injegy<sup>®</sup>) erst ab 10 Jahren empfohlen [16]. Colesevelam und Gemfibrozil sind nur für Erwachsene zugelassen [17, 18].

Auf Grund der schon bei der Geburt extrem erhöhten LDL-C-Konzentration der HoFH-Patienten ist also davon auszugehen, dass Patienten schnellstmöglich nach Diagnose mit individuell tolerierter, maximaler lipidsenkender Therapie (mLLT, *maximum lipid-lowering therapy*) behandelt werden, um die LDL-C-Werte bestmöglich schon im Kindesalter effektiv zu senken [3, 4, 19]. Dies ist, wie oben ausgeführt, bereits im Alter von 10 Jahren oder jünger möglich. Auf Grund des frühen Beginns der lipidsenkenden Therapie wird jeder Arzt bei erwachsenen Patienten seine Möglichkeiten zur Lipidsenkung entsprechend der Leitlinien bereits ausgeschöpft haben sofern der Zielwert noch nicht erreicht wurde. Würde einem Patienten hingegen eine Behandlungsmöglichkeit im Sinne der mLLT trotz weiterhin überhöhter LDL-C-Werte vorenthalten werden, läge ein Behandlungsfehler vor. Hierbei ist zu beachten, dass die Tolerierbarkeit der mLLT individuell von Patient zu Patient unterschiedlich ist. So liegt eine Behandlung mit mLLT auch bei den Patienten vor, für die jegliche derzeit für die Lipidsenkung zugelassene medikamentöse Therapie kontraindiziert ist, wobei in diesem Fall *kein* Medikament dessen individuelle mLLT darstellt.

### LDL-Apherese

Mit Statinen kann der LDL-C-Wert um circa 10 – 25 % gesenkt werden [3]. Die Gabe von Ezetimib führt lediglich zu einer weiteren Reduktion um 10 – 15 % [3]. Es liegt also ein hoher Bedarf an zusätzlichen Therapiemöglichkeiten zur Senkung der LDL-C-Werte bei HoFH. Eine weitere verfügbare Methode ist die LDL-Apherese, die zu einer LDL-C-Reduktion um 55 – 70 % führen kann [3]. Die Anwendung von LDL-Apherese wird bereits für Kinder ab fünf Jahren und nicht älter als acht Jahren empfohlen [4]. Die Erstattung dieser invasiven Methode wird bei HoFH-Patienten als „ultima ratio“ durch die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Anlage I, § 3, Stand Oktober 2014) geregelt, wobei keine Vorgaben zur Häufigkeit der Apherese-Anwendungen gemacht werden [20]. In Deutschland ist LDL-Apherese weit verbreitet und wird regelhaft bei Patienten angewandt, deren mLLT nicht zur LDL-C-Senkung ausreicht. Dies trifft auf nahezu alle HoFH-Patienten zu, denn § 1 Satz 2 der Richtlinie besagt zwar, dass für die in § 3 genannten Krankheitsbilder in der Regel hochwirksame medikamentöse Standard-Therapien zur Verfügung stehen, so dass Apheresen nur in Ausnahmefällen als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt werden sollen. Doch gemäß dem Wortlaut von § 3 Absatz 1 kann LDL-Apherese sowohl bei familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung als auch bei schwerer Hypercholesterinämie angewendet werden – allerdings gilt nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie, dass mit einer grundsätzlich über 12 Monate dokumentierten maximalen diätischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Diese Einschränkung liegt für HoFH-Patienten nicht vor. LDL-Apherese darf also bei HoFH-Patienten grundsätzlich – ohne weitere Nachweise einer Vortherapie – angewendet werden. Die Richtlinie bestätigt damit, dass speziell bei dem Krankheitsbild HoFH grundsätzlich maximale medikamentöse Therapie vorliegt, diese aber regelhaft, im Unterschied zur HeFH, zur LDL-C-Senkung nicht ausreicht.

Darüber hinaus erkennt das Consensus Panel der *European Atherosclerosis Society* ebenfalls an, dass HoFH üblicherweise refraktär ist [3].

Die oben aufgeführten Erläuterungen verdeutlichen, dass davon auszugehen ist, dass zumindest in Deutschland HoFH-Patienten in der Realität generell maximal lipidsenkend im Sinne der mLLT behandelt werden. Somit wäre nur Teilpopulation 1 der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Deutschland relevant, nicht aber Teilpopulation 2.

### **Patientenpopulation der Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002**

Um diesen Umstand zu verdeutlichen, wird im Folgenden auf die in Modul 4 dargestellte Phase III-Zulassungsstudie AEGR-733-005 zurückgegriffen, die auf der Behandlung von 29 erwachsenen HoFH-Patienten beruht, die ihre individuelle lipidsenkende Therapie während der Studie beibehalten sollten. Die Patienten wurden überwiegend im Kindesalter (< 10 Jahre) diagnostiziert (24 Patienten, 83 %) und wurden somit mit sehr großer Wahrscheinlichkeit mindestens seitdem sie das 10. Lebensjahr erreichten oder sogar schon länger lipidsenkend therapiert. Von den übrigen fünf Patienten waren drei seit mind. 14 Jahren diagnostiziert und somit ist auch hier von einer langen Therapiedauer auszugehen.

Von den 29 Patienten wurden zu Beginn der sogenannten Run-in-Phase der Studie 27 Patienten (93 %) mit Statinen behandelt und 22 (76 %) zusätzlich mit Ezetimib. Die beiden Patienten, die keine Statine einnahmen, erhielten auch keine anderen lipidsenkenden Medikamente; sie wurden aber mit LDL-Apherese behandelt. Da LDL-Apherese schon aus Wirtschaftlichkeitsgründen nur bei maximal austherapierten Patienten angewendet wird, kann darauf geschlossen werden, dass diese Patienten keinerlei medikamentöse Therapie tolerierten. Auch bei diesen Patienten lag also mLLT vor. Den Studiendaten ist außerdem zu entnehmen, dass ein Patient mit einem Gallensäurebinder plus Statin, ein Patient mit Nikotinsäure in Kombination mit Statin, zwei Patienten mit Nikotinsäure in Kombination mit Statin und Ezetimib sowie ein Patient mit Fenofibrat plus Statin und Ezetimib behandelt wurden. Über die Hälfte aller Patienten erhielt LDL-Apherese (18 Patienten, 62 %), diese Patienten erhielten per Definition mLLT.

Die übrigen acht Patienten, die oben nicht beschrieben wurden, wurden nicht mit LDL-Apherese behandelt. Dies waren fünf Patienten aus Südafrika, zwei Patienten aus Kanada und ein Patient aus Italien. Sowohl in Südafrika als auch in Kanada ist von einer geringen Verfügbarkeit an Apherese-Zentren auszugehen. So stellt Kanada mit knapp 10 Mio. km<sup>2</sup> das zweitgrößte Land der Erde dar und besitzt lediglich circa 19 medizinische Zentren mit 40 Apherese-Einheiten (Anzahl der Mitglieder der *Canadian Apheresis Group*) [21-23]. Südafrika besteht aus einer Fläche von 1,2 Mio. km<sup>2</sup> und die Apherese-Einrichtungen beschränken sich auf die größeren Städte [23, 24]. Deutschland hat hingegen eine Fläche von knapp 600.000 km<sup>2</sup> und mindestens 162 Apherese-Einrichtungen (Ärzte, Zentren, Lipidambulanzen) und somit eine sehr gute Versorgung mit LDL-Apherese [23, 25]. Darüber hinaus ist es möglich, dass die betroffenen Personen LDL-Apherese nicht (mehr) tolerierten. Denn sollten sie prinzipiell Zugang zu LDL-Apherese gehabt haben, ist es sehr

wahrscheinlich, dass diese bereits empfohlen bzw. angewandt wurde, da die Patienten seit über 10 Jahren mit HoFH diagnostiziert waren.

Vier der nicht mit LDL-Apherese-behandelten Südafrikaner und die beiden Kanadier wurden mit einer Kombination aus Statin und Ezetimib oder Statin und Colestyramin behandelt. Diese Kombinationen stellen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die individuelle mLLT der Patienten dar, da die LDL-C-Werte zu Beginn der Studie bei diesen Patienten über 260 mg/dL (bis zu 565 mg/dL) betragen und daher eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung angezeigt war, sofern eine solche noch verfügbar wäre. Lediglich ein südafrikanischer Studienteilnehmer erhielt zu Beginn der Studie ausschließlich 40 bis 60 mg Rosuvastatin als lipidsenkende Therapie – dies ist aber eine sehr hohe Statindosis, da in Deutschland die maximal zugelassene Dosierung von Rosuvastatin beispielsweise nur bei 40 mg liegt. Ähnlich verhält es sich bei dem italienischen Patienten, der keine LDL-Apherese und als medikamentöse Therapie lediglich 80 mg Atorvastatin erhielt. Dies ist die in Deutschland maximal zugelassene Dosis und bei einem LDL-C-Wert von 477 mg/dL muss davon ausgegangen werden, dass der Patient maximal behandelt wurde, da alles andere als Behandlungsfehler gewertet werden müsste.<sup>1</sup>

Die Studie wurde für Lomitapid als Zusatz zu maximal diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie entwickelt und alle Patienten erhielten – wie oben dargelegt – ihre maximal verträgliche individuelle lipidsenkende Therapie. Somit bestätigt die Studie die oben dargelegte theoretische Ableitung: Erwachsene HoFH-Patienten werden maximal lipidsenkend behandelt. Daher ist nur Teilpopulation 1 der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie empirisch relevant, nicht aber Teilpopulation 2.

### Fazit

Aegerion folgt daher der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie: LDL-Apherese (begleitend zu diätischer und medikamentöser lipidsenkender Therapie) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. Wie oben dargestellt, sind die maximalen medikamentösen Optionen zur Lipidsenkung individuell je nach Toleranz und Kontraindikation des jeweiligen Patienten festzulegen. Somit kann auch eine geringe Dosis eines oder mehrerer lipidsenkender Medikamente die individuelle mLLT des jeweiligen HoFH-Patienten darstellen und die Therapiesituation müsste patientenindividuell betrachtet werden (s. Abschnitt 3.2.2). Daher kann diese Population nicht generalisierbar abgegrenzt werden.

Vor diesem Hintergrund ist unklar, wie der vom G-BA gewünschte Vergleich „Patienten bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind“ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mLLT darzustellen ist. Es ist kein Fall in Deutschland

---

<sup>1</sup> Hierbei ist natürlich immer die persönliche Einhaltung der Therapie von maßgeblichem Einfluss, denn ein Patient, der sich nicht an die Vorgaben seines Arztes hält oder weitere Medikamente ablehnt, gilt ebenfalls als individuell maximal therapiert.

bekannt, bei dem ein HoFH-Patient nicht nach Ansicht seines Arztes maximal therapiert wurde. Diese Teilpopulation 2 ist in der klinischen Realität nicht relevant und nicht existent.

Es gibt also keine Evidenz dafür, dass erwachsene HoFH-Patienten in Deutschland nicht maximal lipidsenkend therapiert werden. Deshalb 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)“. Teilpopulation 2 wird aus oben genannten Gründen nicht weiter betrachtet.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Die in der Niederschrift beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Dossier konkretisiert, wie oben erläutert.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Nennung des Anwendungsgebiets von Lomitapid wurde die Produktinformation (SmPC) von Lomitapid verwendet. Zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlungsoptionen wurden Leitlinien sowie Fachartikel und die Fachinformationen der angezeigten Präparate zu Rate gezogen. Weiterhin wurde in der Datenbank des G-BA recherchiert und dabei ein HTA-Bericht zu Therapeutischen Hämapheresen aus dem Jahr 2003 und die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Stand Oktober 2014) identifiziert. Informationen zur LDL-Apherese und deren Anwendung in verschiedenen Ländern wurden auf den Seiten der *Canadian Apheresis Group (CAG)* und der *World Apheresis Association* recherchiert sowie einer deutschen Fachpublikation entnommen. Die Angaben zu den Länderflächen wurden auf der Homepage der amerikanischen *Central Intelligence Agency* ermittelt. Außerdem fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie am 28. Januar 2015 statt, die Niederschrift liegt vor.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Stand: März 2015)
2. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111(12):1795-803.
3. 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.
4. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. (2013): Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *International journal of cardiology*; 171(3):309-25.
5. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-120: Lomitapid zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie.
8. 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.
9. Nemati MH, Astaneh B (2010): Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vascular health and risk management*; 6:1079-88.
10. AbZ Pharma (2004): Simvastatin AbZ 10mg/20mg/40mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2013 [Zugriff: 20.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. AbZ Pharma (2011): Atorvastatin AbZ 10mg/20mg/40mg/80mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2013 [Zugriff: 17.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. AbZ Pharma (2013): Fluvastatin AbZ 20 mg/40 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. AbZ Pharma (2014): Pravastatin AbZ 10mg/ 20 mg/40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. AstraZeneca (2008): CRESTOR 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 07/2014 [Zugriff: 10.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. MSD (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. MSD (2004): Inegy®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2014 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Pfizer (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK (2004): Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current opinion in lipidology*; 15(4):413-22.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 06.03.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL\\_2014-12-18\\_iK-2015-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf).
21. The Canadian Apheresis Group (2015): Reporting Centres for Apheresis. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <http://cagcanada.ca/>.
22. The Canadian Apheresis Group (2015): Welcome to the CAG. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <http://cagcanada.ca/>.
23. Central Intelligence Agency (2015): The World Factbook. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2147rank.html>.
24. Crookes R (2014): Apheresis Medicine Physician Training Around the World: South Africa. [Zugriff: 18.02.2015]. URL: [https://c.ymcdn.com/sites/www.apheresis.org/resource/collection/9F653EDD-61E1-4A08-B83F-24902B99381B/Wed\\_2005\\_1\\_GME\\_Crookes\\_Grand\\_A.pdf](https://c.ymcdn.com/sites/www.apheresis.org/resource/collection/9F653EDD-61E1-4A08-B83F-24902B99381B/Wed_2005_1_GME_Crookes_Grand_A.pdf).
25. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D (2013): Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*; 5:189-92.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Familiäre Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) ist eine sehr seltene Erbkrankheit, die durch stark erhöhte Konzentrationen von insbesondere LDL-C sowie früh auftretende Atherosklerose und folglich auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen charakterisiert ist [1, 2].

#### **Ursachen der familiären Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung**

Bei der HoFH handelt es sich um eine genetisch bedingte und daher chronische Störung des Lipidstoffwechsels, die sich durch von Geburt an chronisch stark erhöhte Konzentrationen von Lipoproteinen, insbesondere LDL-C auszeichnet [1, 3]. Ein daraus resultierendes Symptom ist das Auftreten von Cholesterinablagerungen häufig in den Sehnen und teilweise in der Haut, den sogenannten Xanthomen [1, 4].

#### ***Ursachen der Familiären Hypercholesterinämie (FH)***

Die Entdeckung des LDL-Rezeptors (LDL-R) als Ursache der FH durch Michael S. Brown und Joseph L. Goldstein wurde 1985 durch den Nobelpreis in „Physiologie oder Medizin“ geehrt [5, 6]. Heutzutage werden ungefähr 85 – 90 % aller Fälle familiärer Hypercholesterinämien auf Mutationen im *LDLR*-Gen zurückgeführt, das für den LDL-R kodiert (Tabelle 3-1) [7]. Die zweithäufigste defekte Gen, dessen Mutation FH auslöst, betrifft das Apolipoprotein (Apo) B und ist wahrscheinlich für 5 – 10 % aller FH-Fälle in Nordeuropa verantwortlich (in anderen Populationen seltener) [7]. Aktivierende Mutationen im Gen für Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) verursachen hingegen weniger als 5 % aller in Studien beobachteten FH-Fälle [7]. Darüber hinaus wurde eine Mutation im Gen, das für das LDL-R-Adaptor-Protein 1 (LDLRAP1) kodiert, auf die Entstehung eines rezessiven Phänotyps familiärer Hypercholesterinämie zurückgeführt [3] und bei einem weiteren Anteil der diagnostizierten FH-Patienten konnte bisher noch keine bekannte Mutation identifiziert werden (Tabelle 3-1).

Alle diese Proteine befinden sich im LDL-R-Signalweg und beeinflussen direkt oder indirekt die Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation in die Zellen (Tabelle 3-1) [3]. Zusätzlich wird bei FH-Patienten mit fehlendem bzw. nicht funktionalem LDL-R auf Grund fehlender Rückkopplungsmechanismen bei verringerter LDL-C-Aufnahme die zelleigene Synthese von

LDL-C und den beteiligten Komponenten erhöht [8-11]. Dieser Mechanismus trägt ebenfalls zur Steigerung der LDL-C-Konzentration in der Zirkulation bei.

Tabelle 3-1: Verschiedene Ursachen der familiären Hypercholesterinämie

Defektes Gen	Häufigkeiten verschiedener Genmutationen als Ursache von FH	Zellbiologische Konsequenz der Mutation
LDLR	60 – 80 % [12] 85 – 90 % [7] > 95 % [3]	Verminderte oder keine Expression von LDL-R, folglich verringerte oder fehlende Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation in die Zelle. Die LDL-C-Konzentrationen sind stark erhöht, insbesondere bei HoFH-Patienten.
APOB	1 – 5 % [12] 5 – 10 % (in Nordeuropa) [7] 2 – 5 % [3]	Mutation in der Bindungsstelle zwischen LDL-C (sowie IDL und VLDL) und LDL-R, verhindert die Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation in die Zelle. Die LDL-C-Konzentrationen entsprechen ungefähr denen von HeFH-Patienten mit Mutation im LDL-R. [13]
PCSK9	0 – 3 % [12] < 5 % [7] < 1 % [3]	Aktivierend wirkende Mutation im PCSK9-Gen verhindert Recycling von LDL-R nach Internalisierung und bewirkt stattdessen den Abbau von LDL-R und somit eine verringerte Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation in die Zelle.
LDLRAP1	< 1 % (LDLRAP1) [3]	LDLRAP1 vermittelt die Bindung von LDL-C an LDL-R; der Funktionsverlust durch die Mutation verhindert die Aufnahme von LDL-C aus der Zirkulation in die Zelle.
Unbekannte Mutation	20 – 40 % [12]	-

*APOB*: Gen des Apolipoprotein B (Apo B); *LDLR*: Gen des LDL-Rezeptors (LDL-R); *PCSK9*: Gen der Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; *LDLRAP1*: Gen des LDL-R-Adaptor-Protein 1; IDL: Intermediate-Low-Density-Lipoprotein; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; VLDL: Very-Low-Density-Lipoprotein; HoFH: Familiäre Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung; HeFH: FH heterozygoter Ausprägung

Bei FH-Patienten können die Genmutationen in heterozygoter oder homozygoter Ausprägung vorliegen, was den Schweregrad der Hypercholesterinämie beeinflusst [4]. Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) zeichnet sich dadurch aus, dass lediglich ein Allel von der Mutation betroffen ist und daher eine gewisse LDL-R-Aktivität vorhanden bleibt. Trotzdem liegen auch bei diesen Patienten erhöhte Konzentrationen an LDL-C, Apo B und häufig Lipoprotein (a) (Lp(a)) vor [4, 14, 15]. Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Partikel, das Apolipoprotein (a) gebunden hat und ebenfalls in der Zirkulation vorkommt.

### ***Ursachen der homozygoten familiären Hypercholesterinämie***

HoFH-Patienten haben von beiden Elternteilen (beide HeFH- oder HoFH-Patienten) ein mutiertes Allel geerbt. Dabei tragen sie entweder die gleiche Mutation in beiden Allelen des gleichen Gens (echt-homozygot), verschiedene Mutationen in jedem Allel des gleichen Gens (compound-heterozygot) oder es liegen zwei Mutationen in zwei verschiedenen Genen vor (doppelt-heterozygot) [3, 4]. Alle Patientengruppen weisen meist ähnlich hohe Konzentrationen an LDL-C auf und werden daher gleich therapiert und im Folgenden nicht weiter differenziert betrachtet.

Der Schweregrad des HoFH-Phänotyps basiert auf dem Mutationstyp (Tabelle 3-1) sowie dem Ausmaß der noch vorhandenen LDL-R-Expression und ist dabei individuell leicht unterschiedlich [3]. Bezüglich einer Mutation im *LDLR* ist bei HoFH-Patienten auf Grund zweier Mutationen von einer meist kompletten Fehlfunktion des Rezeptors auszugehen (Rezeptoraktivität < 2 % der normalen LDL-R-Aktivität), da beide Allele mutiert, d. h. defekt sind [3, 16]. Dahingegen variiert das Ausmaß der funktionalen Einschränkung des LDL-R bei HeFH auf Grund des einen intakten Allels stärker; die Expression bzw. Aktivität des LDL-R ist aber im Vergleich zu normalen Zellen je nach Mutation immer verringert (zwischen 2 bis 25 bzw. 30 % der normalen Aktivität) [3, 4, 16].

### **Klinische Merkmale der HoFH**

Klinisch sind HoFH-Patienten durch folgende Besonderheiten charakterisiert:

- 1) Sehr hohe Konzentrationen an zirkulierenden Lipoproteinen, insbesondere LDL-C, die von Geburt an vorliegen,
- 2) schwere Atherosklerose der Aorta und/oder Koronararterien, die teilweise schon im Kindesalter auftritt und
- 3) frühes Auftreten vaskulärer Ereignisse bzw. koronarer Herzkrankheit.

Verursacht wird dies durch verschiedene Mutationen im LDL-R-Signalweg, die die Aufnahme von Apo B-haltigen Lipoproteinen, wie LDL-C, aus der Zirkulation in die Zellen verhindern. Im Folgenden wird die Rolle von LDL-R und Lipoproteinen im Lipidstoffwechsel und in der Pathophysiologie der HoFH näher erläutert.

### ***Lipidstoffwechsel***

Im Lipidstoffwechsel eines Gesunden wird circa 70 % des zirkulierenden Cholesterins mit Hilfe von Apolipoproteinen als LDL-C transportiert [13]. Apolipoproteine (Apo) gehören zu den Strukturproteinen, die sich auf der Oberfläche von Lipoproteinen befinden und die Regulation des Lipidtransports und des Lipidstoffwechsels vermitteln. Apo B-48 ist Bestandteil der von Enterozyten gebildeten Chylomikronen, wohingegen Apo B-100 das Haupt-Apolipoprotein der von Hepatozyten synthetisierten Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) darstellt. Somit ist Apo B-100 auch ein Bestandteil von dessen Abbauprodukten Intermediate-Density-Lipoprotein (IDL) und LDL-C [4].

LDL-C entsteht durch Hydrolyse der Triglyzeride und Phospholipide des VLDL mittels des Enzyms Lipase, das sich an der Endothelwand der Blutgefäße befindet. Zunächst wird IDL gebildet, das zum Teil direkt über LDL-R von Hepatozyten aufgenommen wird. Der verbleibende Anteil an IDL im Plasma wird hingegen weiter zu LDL-C abgebaut [16]. Dieses zirkuliert dann etwa ein bis zwei Tage im Blut und wird anschließend von dem LDL-R gebunden und in die Zellen aufgenommen. Dort werden die freiwerdenden Cholesterinester zu Cholesterin hydrolysiert und je nach Zelltyp zur Synthese von Membranbausteinen, Steroidhormonen oder Gallensäuren verwendet [4, 16, 17].

### ***Verschiedene Defekte im LDL-R***

HeFH-Patienten besitzen im Gegensatz zu HoFH-Patienten nur ein einziges defektes Allel des *LDLR*-Gens, das andere bleibt intakt. Trotzdem führt dies häufig nicht zu einer Verdoppelung der Konzentration an LDL-C in der Zirkulation und auch Zellen in der Entwicklung erhalten ausreichend Cholesterin für ihr Wachstum. Dies liegt daran, dass die Zellen die verringerte LDL-C-Aufnahme mittels erhöhter Synthese von Cholesterin und verstärkter LDL-R-unabhängiger Aufnahme von LDL-C über gering-affine Prozesse teilweise kompensieren [4]. Im Gegensatz dazu besitzen echt-homozygote HoFH-Patienten gar keinen funktionalen LDL-R mehr und können die fehlende Aufnahme von LDL-C und IDL aus der Zirkulation nicht ausreichend ausgleichen. Dies resultiert in extrem erhöhten Konzentrationen an IDL im Plasma, das zu LDL-C abgebaut wird [3, 4].

Es werden insgesamt sechs verschiedene Klassen unterschieden, welche die unterschiedlichen Defekte im *LDLR*-Gen kategorisieren (Tabelle 3-2) [4]. Diese Mutationen verhindern entweder die Bildung des LDL-R komplett (Klasse 1), inhibieren dessen Funktionalität (Klasse 2 – 4) oder beeinflussen dessen Lokalisation (Klasse 5 – 6). Es sind bis heute über 1000 Mutationen, die das *LDLR*-Gen betreffen, identifiziert worden [18].

Tabelle 3-2: Kategorisierung der Mutationen im *LDLR*-Gen (nach [4])

<b>Kategorie der Mutation im <i>LDLR</i>-Gen</b>	<b>Physiologische Auswirkung der verschiedenen Defekte im <i>LDLR</i>-Gen</b>
Klasse 1	Keine <i>LDLR</i> -mRNA und somit auch kein LDL-R vorhanden.
Klasse 2	Funktionsverlust durch fehlende Glykosylierung und Faltung des LDL-R; Verbleiben des LDL-R zwischen Endoplasmatischem Reticulum und Golgi Apparat in der Zelle.
Klasse 3	Funktionsverlust durch Mutation in der Liganden-Bindestelle.
Klasse 4	Funktionsverlust durch Mutation im zytoplasmatischen Ende des Proteins und daraus folgendem Defekt in der Internalisierung des LDL-R-LDL-C-Komplexes.
Klasse 5	Defekte in der LDL-R-Degradierung und im Recycling des LDL-R zurück zur Zelloberfläche.
Klasse 6	Defekte im Transport des LDL-R zur basolateralen Zelloberfläche polarisierter Zellen.

*LDLR*: Gen des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptors (LDL-R); LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Liegt die Zahl der LDL-R bei gesunden Neugeborenen bei 100 %, so sinkt sie bei gesunden Erwachsenen auf etwa zwei Drittel ihres Ursprungswertes [6]. Patienten mit schwerer HoFH weisen hingegen (fast) keine LDL-R-Expression auf. Die Höhe des LDL-C-Werts verhält sich gegenläufig zur LDL-R-Expression und liegt bei gesunden Neugeborenen bei 25 bis 50 mg/dL, bei einem gesunden Erwachsenen bei etwa 100 mg/dL und bei unbehandelten Patienten mit HoFH häufig bei über 500 mg/dL [6, 13].

### ***LDL-C und koronare Herzkrankheit***

Wie oben beschrieben, sind die LDL-R Patienten mit HoFH entweder gar nicht exprimiert, defekt oder nur sehr eingeschränkt funktionsfähig (Tabelle 3-2). Aus diesem Grund zirkuliert LDL-C mit etwa sechs bis acht Tagen deutlich länger im Blut als bei Gesunden [16, 17]. Diese lange Verweildauer führt zu einer gravierenden 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, die letztlich zu koronarer Herzkrankheit und kardiovaskulären Ereignissen, wie Schlaganfall führen können [13, 17] (Abbildung 3-1). So werden erhöhte Plasmalevel an LDL-C direkt mit der Inzidenz koronarer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle in Zusammenhang gebracht [13, 19]. Patienten mit HoFH erreichen 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 (Abbildung 3-1) [15].

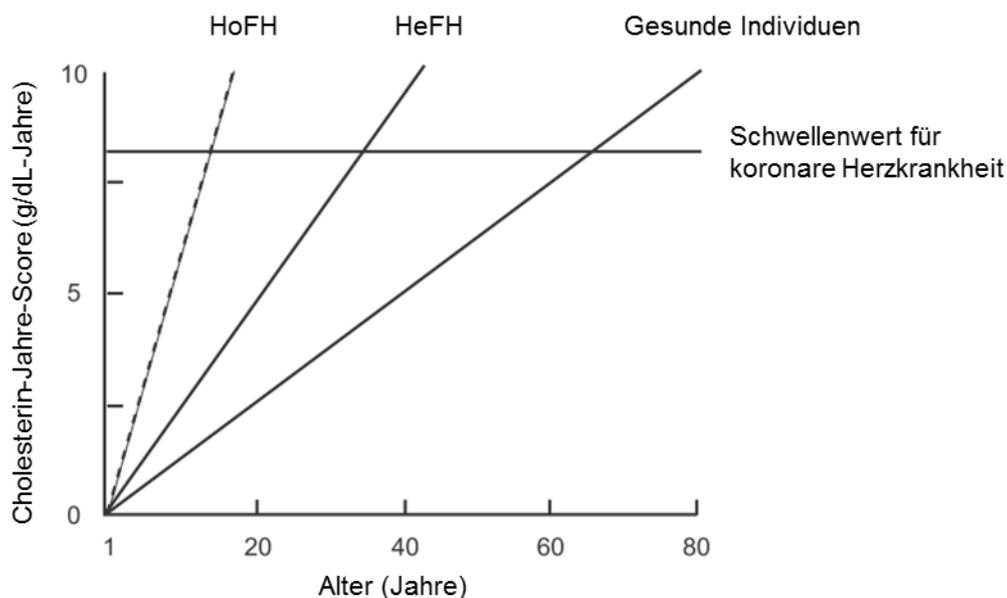


Abbildung 3-1: Cholesterin-Werte in Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie (HoFH und HeFH) im Vergleich zu gesunden Personen (nach [20] bzw. [21]).

Kumulative Gesamt-Cholesterin-Plasma-Konzentrationen wurden mit dem Alter der Patienten multipliziert und der sich ergebende Score auf der Y-Achse aufgetragen ([22]). HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

### ***Senkung von LDL-C-Werten mittels Statine***

Eine Metaanalyse von Studien zur LDL-C-Senkung durch Statine zeigt eine direkte Korrelation zwischen einer Reduktion auftretender kardiovaskulärer Ereignissen und der Reduktion des LDL-C-Werts (Abbildung 3-2) [23]. So kann eine LDL-C-Senkung um

1 mmol/L (38,67 mg/dL) eine Verringerung der Anzahl auftretender kardiovaskulärer Ereignisse um 23 % bewirken [23]. Darüber hinaus hat die Optimierung anderer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei HoFH-Patienten wenig Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, zumal bei diesen Patienten Atherosklerose schon im Kindesalter auftritt [13, 24].

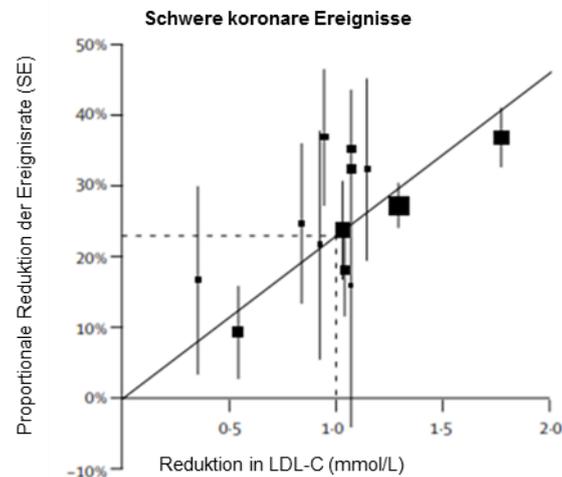


Abbildung 3-2: Relation von proportionaler Inzidenz in der Reduktion schwerer koronarer Ereignisse und LDL-C-Senkung (Mittelwert absoluter Reduktion in einem Jahr) (nach [23]). Quadrate repräsentieren einzelne Studien mit Standardfehler (SE). LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; SE: Standardfehler; Umrechnungsfaktor LDL-C-Konzentration: 1 mmol/L = 38,67 mg/dL

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Mutationen im *LDL-R* pathophysiologisch die häufigste Ursache für FH und auch im Speziellen HoFH darstellen. Darüber hinaus ist LDL-C nachweislich an dem frühen Auftreten der Atherosklerose in HoFH-Patienten beteiligt, welche zu Folgekomplikationen wie kardiovaskulären Ereignissen führen kann. Außerdem korrelieren laut Literatur sowohl die LDL-C- als auch Apo B-Konzentrationen direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. So steigt das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mit Zunahme der zirkulierenden Konzentration an LDL-C und Apo B bzw. das Risiko sinkt nachweislich mit Lipidsenkung mittels moderner lipidsenkender Therapie [16, 23, 25-28].

### Klinische Manifestation der HoFH

Die klinischen Symptome der Krankheit zeigen sich bei HoFH-Patienten deutlich eher und gravierender als bei HeFH-Patienten. So ist das früheste Merkmal die Hypercholesterinämie, die in den meisten Patienten bereits bei der Geburt vorliegt [16]. Ebenso sind gelb-orange Haut-Xanthome zum Teil schon bei der Geburt von HoFH-Patienten vorhanden und sie bilden sich bei nahezu allen Patienten bis zum vierten Lebensjahr aus. Xanthome der Sehnen und Lipidablagerungen im Auge (*Arcus lipoides juvenilis/Arcus corneae*) sowie generelle Atherosklerose entwickeln sich schon während der Kindheit. Folglich sterben HoFH-Patienten unbehandelt häufig vor Erreichen des 31. Lebensjahrs auf Grund von

Myokardinfarkten [4, 16]. Eine Einteilung nach Schweregraden oder Stadien liegt für HoFH nicht vor.

### ***Erhöhte Lipidkonzentrationen***

Die namensgebende Manifestation von HoFH sind stark erhöhte Plasma-Cholesterin-Konzentrationen. So liegen diese bei 400 bis zu 1200 mg/dL, wohingegen HeFH-Patienten im Mittel lediglich Werte von 350 mg/dL aufweisen [13, 16]. Hierbei sind Triglyzeride meist nicht erhöht, sondern die hohen Cholesterin-Werte sind weitestgehend auf LDL-C zurückzuführen. Zusätzlich sind die Plasma-Konzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL) im Vergleich zu Gesunden häufig leicht reduziert [16].

### ***Ausbildung von Xanthomen***

Die überschüssigen Mengen an LDL-C in der Zirkulation lagern sich an verschiedenen Stellen im Körper als Xanthome ab und die Rate der Ablagerungen ist proportional zum Schweregrad und zur Dauer der LDL-C-Erhöhung [16, 29]. Es aber ebenfalls möglich, dass andere genetische Faktoren und weitere Einflüsse, wie beispielsweise lokales Trauma, eine Rolle bei der Bildung von Xanthomen spielen. Während auch HeFH-Patienten im Laufe der Zeit Xanthome der Sehnen und subkutane tuberöse Xanthome ausbilden, sind gelb-orangene, kutane Xanthome an den Extremitäten (häufig Ellenbogen und Knöchel), des Gesäßes und der Hände meist auf HoFH-Patienten beschränkt [16]. Darüber hinaus bilden sich bei HoFH-Patienten häufig bis zum 11. Lebensjahr Lipidablagerungen im Auge.

### ***Frühzeitige Atherosklerose***

Während die hohen LDL-C-Konzentrationen in den Sehnen und der Haut zur Bildung von Xanthomen führen, ist die Folge der Ablagerung von LDL-C in den Gefäßen die Entwicklung von Atherosklerose. Diese betrifft bei HoFH-Patienten sowohl die Aorta als auch die koronaren und pulmonalen Arterien und ist durch schnelle Progression charakterisiert, die letztlich zu Angina pectoris, Myokardinfarkt und plötzlichem Tod führt [16]. Dabei liegt eine gewisse Heterogenität im klinischen Verlauf der HoFH vor, dies hängt mit der unterschiedlichen Höhe der LDL-R-Expression und -Funktionalität zusammen [29].

Atherosklerose ist laut WHO-Definition eine variable Kombination von Veränderungen der Intima von Arterien, bestehend aus fokalen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie fibrösem Gewebe und Calciumablagerungen [30]. Diese als Plaques bezeichneten Manifestationen können zu zunehmender Arterienverengung (Stenose) führen und letztlich symptomatisch werden (Abbildung 3-3). Die erhöhten LDL-C-Konzentrationen in der Zirkulation von HoFH-Patienten führen zu deren Ablagerung in vorwiegend Makrophagen, die sich zu Schaumzellen umwandeln und zusammen mit den oben genannten Bestandteilen des Blutes die atherosklerotischen Plaques bilden. Zusätzlich verstärken Entzündungsreaktionen der Makrophagen das Wachstum der Plaques [1]. Dies bewirkt wiederum eine Verengung des betroffenen Blutgefäßes und kann durch Thrombose eines rupturierten Plaques sowohl zu ausgeheilten, aber stark verengten Gefäßen als auch zu einem akuten Myokardinfarkt und somit einem möglicherweise tödlichen kardiovaskulären Ereignis führen (Abbildung 3-3)

[31]. So sind die frühe Atherosklerose und deren Folgen bei HoFH-Patienten kein anderer Krankheitsprozess als eine Atherosklerose bei gesunden Personen, sondern stellen lediglich ein sehr extremes Ende des Spektrums der Krankheit dar [1].

Die für FH charakteristischen, stark erhöhten LDL-C-Konzentrationen korrelieren direkt mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. So steigt das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, mit Zunahme der zirkulierenden Konzentration an LDL-C und auch Apo B bzw. das Risiko sinkt nachweislich mit Lipidsenkung [16, 23, 25-28].

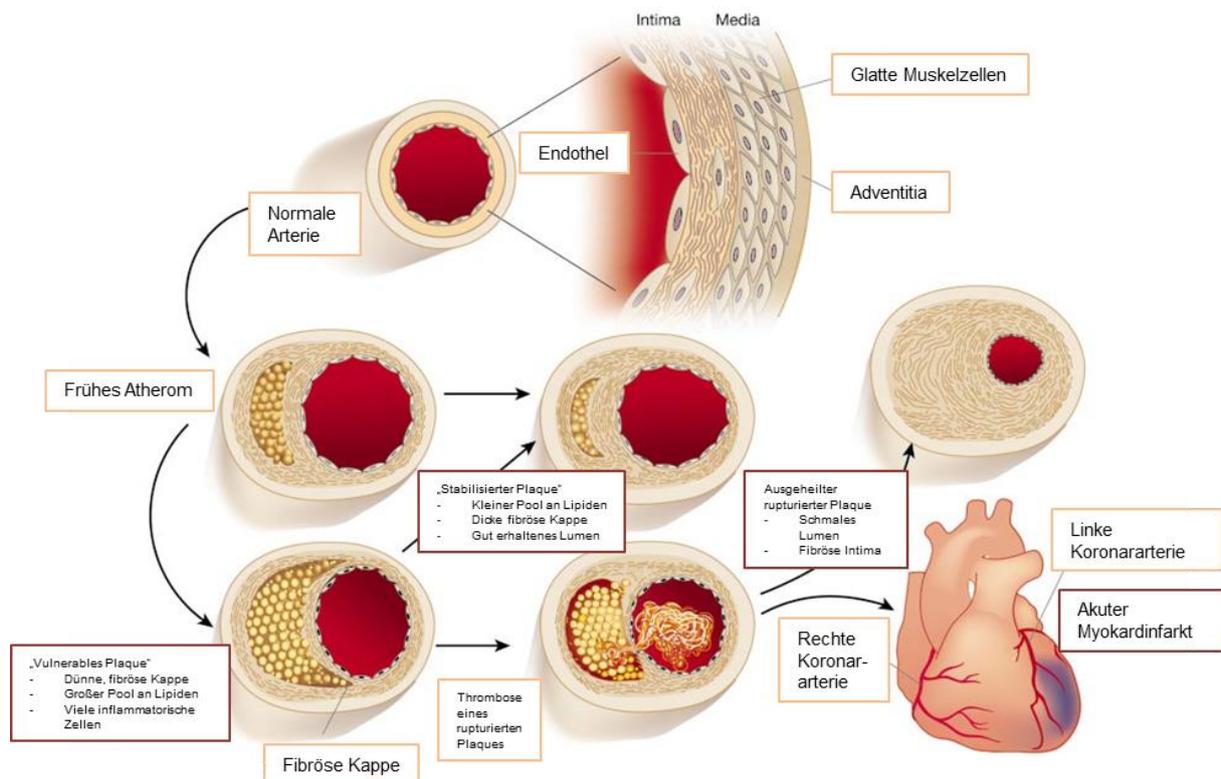


Abbildung 3-3: Die Ausbildung von Atherosklerose (nach [31])

[„Atherom“ ist hier gemeint als atherosklerotischer Plaque, in welchem vorwiegend Lipidablagerungen vorkommen.]

### Prognose der HoFH

Patienten, die unter HoFH leiden, sind von Geburt an chronisch erhöhten LDL-C-Werten ausgesetzt, die bei über 500 mg/dL liegen. Schon im Nabelschnurblut von Föten, die unter HoFH leiden, wurde ein neun Mal höherer Cholesteringehalt nachgewiesen als bei gesunden Föten [32]. Diese erhöhten Werte an LDL-C sind ausschlaggebend für die Prognose von HoFH-Patienten, da LDL-C ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse, wie koronare Herzkrankheit und letztlich Myokardinfarkt, ist [4, 16, 26].

Die Senkung der LDL-C-Werte möglichst mittels einer Kombination lipidsenkender Medikamente (Statine, Ezetimib, Gallensäurebinder) ist bei HoFH-Patienten nicht so effizient

wie bei HeFH-Patienten, insbesondere sofern gar keine LDL-R-Expression bzw. -Aktivität vorliegt. Dies ist in der Wirkweise der Medikamente begründet, welche alle direkt oder indirekt auf einer erhöhten LDL-R-Aktivität beruhen (s. Modul 2). Die Prognose für HoFH-Patienten sinkt deshalb mit dem Verlust funktionaler LDL-R-Expression; so überleben HoFH-Patienten mit komplettem Verlust der LDL-R-Funktion unbehandelt nur selten das 31. Lebensjahr [16].

Aus diesem Grund wird bei HoFH-Patienten zusätzlich die LDL-Apherese durchgeführt. Die mittels LDL-Apherese und Medikamente erreichte Lipidsenkung führt auch bei HoFH-Patienten zu einer Verlängerung der Lebenszeit und Verringerung des Risikos, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden [1, 26]. Dieses liegt aber weiterhin deutlich über dem der Normalbevölkerung. So stieg die Chance von einer Kohorte von 149 HoFH-Patienten in Südafrika bis zu einem Alter von 30 Jahren zu überleben unter Statin-Therapie von ungefähr 40 % auf 75 % und die Chance, 40 Jahre alt zu werden von circa 15 % auf immerhin 50 % [26]. Eine verlässliche Schätzung der Lebenserwartung von HoFH-Patienten bleibt allerdings schwierig.

### **Diagnose der HoFH**

Für die Diagnose der FH gibt es verschiedene Kriterien und kein international anerkanntes Standard-Diagnoseschema. So wird eine FH häufig erst diagnostiziert, wenn sich die oben beschriebenen klinischen Symptome manifestieren. Grundsätzlich werden zur Identifikation von FH-Patienten aber spezifische Kriterien genutzt, zu denen das Vorliegen biochemischer Marker, die Vorgeschichte des Patienten und seiner Familie hinsichtlich des Krankheitsbilds der Hypercholesterinämie (vor allem bei Kindern), kardiovaskuläre Erkrankungen im Kindesalter und das Auftreten von Xanthomen gehören [16].

Generell sind für Europa die Kriterien nach Simon Broome (Großbritannien [33, 34]) und des „*Dutch Lipid Clinic Network*“ (Niederlande [35]) relevant. Außerdem gibt die Europäische Atherosklerose Gesellschaft (EAS) ebenfalls Diagnosekriterien vor [3]. In den USA werden die Kriterien der amerikanischen MEDPED (*Tracking MEDical PEDigrees with FH to Make Early Diagnoses and Prevent Early Deaths*) verwendet, welche von Gesamt-Cholesterinkonzentration, Alter und Verwandtschaftsgrad auf das Vorliegen von FH schließen [36]. Alle diese Kriterien gelten für die Diagnose von FH und differenzieren nicht zwischen HeFH und HoFH.

### ***Kriterien nach Simon Broome***

Nach den Kriterien von Simon Broome wird FH nach Vorliegen eines der beiden folgenden Merkmale **sicher** diagnostiziert (NICE Guideline, Anhang F) [33, 34]:

- 1) LDL-C-Konzentration  $> 4,9$  mmol/L ( $\sim 189$  mg/dL<sup>2</sup>) bei Erwachsenen (oder  $> 4,0$  mmol/L ( $\sim 155$  mg/dL<sup>1</sup>) bei Kindern unter 16 Jahren) **und** Xanthome der Sehnen beim Patienten **oder** bei Verwandten 1. oder 2. Grades
- 2) DNA-basierter Beweis für eine Mutation im Gen des LDL-R, des Apo B oder des PCSK9

Allerdings liegt eine sogenannte „*Do not do recommendation*“ vom NICE zur Verwendung der Kriterien nach Simon Broome vor [37]. Diese Empfehlung besagt, dass die Kriterien nicht empfohlen werden, da sie möglicherweise zu einer Unter-Diagnose von FH führen. Auf Grund des Schweregrads des Krankheitsbilds von HoFH trifft dies auf HoFH-Patienten aber wahrscheinlich nicht zu, da dort beispielsweise deutlich höhere LDL-C-Werte schon im Kindesalter beobachtet werden, was eine Diagnose erleichtert.

#### **Kriterien des „Dutch Lipid Clinic Network“**

Weiterhin gibt es die Kriterien des „Dutch Lipid Clinic Network“ zur Diagnose der FH in Erwachsenen, die auf den Kriterien nach Simon Broome basieren [35]. Sie beruhen ebenfalls auf der Familiengeschichte, der klinischen Krankheitsgeschichte, der Ausbildung von Xanthomen und auf erhöhten LDL-C-Werten. Jedem Kriterium wird ein Score zugeordnet und der Gesamtscore aller Kriterien definiert den Sicherheitsgrad der Diagnose FH. Der höchste Score und somit die höchste Sicherheit für eine positive Diagnose FH wird für LDL-C-Werte  $> 8,5$  mmol/L ( $\sim 329$  mg/dL<sup>1</sup>) und eine positive genetische Analyse vergeben.

#### **Weitere Kriterien**

Es gibt außerdem diverse Publikation, die Kriterien für die Diagnose HoFH beschreiben. Denn auch wenn erhöhte LDL-C-Konzentrationen mittels Laboruntersuchungen nachgewiesen wurden und in der Familiengeschichte Hypercholesterinämie vorkommt, sollte die Diagnose HoFH durch mindestens eine der folgenden Merkmale bestätigt werden [1, 16]:

- Verringerte LDL-R-Aktivität mittels *in vitro*-Studien,
- Nachweis einer Mutation im *LDLR* oder anderer bekannter Gene,
- Vorhandensein von Xanthomen, die die Haut und Sehnen betreffen,
- autosomal-dominante Vererbung der Krankheit und
- Vorkommen der Symptome in der Kindheit

Das Vorliegen kutaner Xanthome, juveniler Atherosklerose und Plasma-Cholesterin-Konzentration von über 650 mg/dL bei Kindern gelten als jeweils recht eindeutige Merkmale

---

<sup>2</sup> 1 mmol/L LDL-C entspricht 38,67 mg/dL

der HoFH. Lediglich die Abgrenzung zu Patienten mit sehr schwerer HeFH kann sich teilweise als schwierig erweisen [16].

Neben den klinischen Merkmalen, können genetische Untersuchungen vorgenommen werden, diese sind aber nicht zwingend notwendig für die Diagnose HoFH, werden aber empfohlen [15]. Außerdem schließt ein negatives Ergebnis eines genetischen Tests nicht das Vorliegen von HoFH aus, da geschätzt wird, dass circa 20 % der klinisch diagnostizierten HoFH-Patienten keine bekannte Mutation besitzen [3, 7, 35].

### ***Kriterien der European Atherosclerosis Society (EAS)***

Ähnlich der Kriterien von Simon Broome gibt die EAS folgende Kriterien für die Diagnose von HoFH vor [3]:

- 1) LDL-C-Konzentration  $> 13 \text{ mmol/L}$  ( $\sim 500 \text{ mg/dL}^1$ ) bei unbehandelten Erwachsenen (oder  $\geq 8 \text{ mmol/L}$  ( $\sim 300 \text{ mg/dL}^1$ ) bei behandelten Erwachsenen) **und**
  - Xanthome der Sehnen oder Haut vor Erreichen des 11. Lebensjahrs **und/oder**
  - unbehandelte erhöhte LDL-C-Werte, welche dem Krankheitsbild von HeFH entsprechen, bei beiden Elternteilen **oder**
- 2) DNA-basierter Beweis für eine Mutation in beiden Allelen des *LDLR*-, *APOB*-, des *PCSK9*- oder des *LDLRAP1*-Gens

Geringere LDL-C-Werte, insbesondere bei Kindern oder behandelten Patienten, schließen das Vorhandensein von HoFH allerdings nicht aus, zumal es Personen mit bekannter HoFH-auslösender Mutation gibt, die keine klinischen Symptome zeigen [3, 15].

Darüber hinaus sollten andere Formen primärer Hyperlipoproteinämien und sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hyperthyroidismus) ausgeschlossen werden [15].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

HoFH ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit. Somit besteht eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit, ein defektes Gen zu erben, wenn ein Elternteil HeFH-Patient ist und eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, an HoFH zu erkranken, wenn beide Elternteile HeFH-Patienten sind [4].

Männer und Frauen haben auf Grund der autosomalen Vererbung ein gleich hohes Risiko an HoFH zu erkranken. Darüber hinaus gibt es bei HoFH-Patienten keinen Geschlechtsunterschied in der Ausbildung von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen. Dies steht im Gegensatz zu HeFH-Patienten, bei denen Frauen ein geringeres Risiko haben, Atherosklerose und dessen Folgekrankheiten zu entwickeln [16]. Eine Einteilung nach Stadien oder Schweregraden liegt für HoFH nicht vor.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.1 detailliert beschrieben, ist HoFH durch von Geburt an chronisch stark erhöhte LDL-C-Werte in der Zirkulation und sehr frühes Auftreten von Atherosklerose und folglich kardiovaskulärer Ereignisse gekennzeichnet [1, 2]. Aus diesem Grund beruht die Standardtherapie von HoFH-Patienten auf der Senkung der LDL-C-Werte, welche unbehandelt häufig mehr als 500 mg/dL betragen. Diese lipidsenkende Therapie beläuft sich derzeit auf eine Stufentherapie, die aus dem Einhalten einer fettarmen Diät und dem Einsatz einer individuell maximal tolerierten Therapie mit einer Kombination lipidsenkender Medikamente (Statine als Mittel erster Wahl, zusätzlich Ezetimib, Gallensäurebinder oder Fibrate) besteht [15, 38]. Hierbei ist zu beachten, dass auf Grund von Unverträglichkeiten individuell unterschiedliche Kombinationen und Dosierungen der lipidsenkenden Medikamente verabreicht werden. Statine sind das Mittel erster Wahl und mit deren Einsatz wird – sofern die Diagnose HoFH vorliegt – schon ab dem ersten Lebensjahr begonnen [39].

Das Therapieziel bei HoFH-Patienten ist die bestmögliche und frühzeitige Reduktion der stark erhöhten LDL-C-Werte (Tabelle 3-3) [15, 39]. So scheint es, dass Patienten, deren LDL-C-Werte schon im Kleinkindalter behandelt wurden, weniger kardiovaskuläre Ereignisse erleiden als Patienten, deren LDL-C erst später reduziert wurde [40]. Allerdings gelingt die Senkung der LDL-C-Werte mittels medikamentöser Behandlung bei HoFH-Patienten in den wenigstens Fällen zufriedenstellend (s. Abschnitt 3.2.1), das bedeutet, der ideale Zielwert von 100 mg/dL (siehe Tabelle 3-3) wird nur selten erreicht. Deshalb wird als zusätzliche Therapieoption bei HoFH-Patienten frühzeitig die LDL-Apherese eingesetzt [39]. Diese ist allerdings häufig nicht für alle Patienten verfügbar, da LDL-Apherese meist nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann – speziell in Deutschland ist LDL-Apherese allerdings auf Grund der weiten Verbreitung von LDL-Apherese-Zentren für nahezu jeden HoFH-Patienten verfügbar (s. Abschnitt 3.2.3). Darüber hinaus ist diese Methode invasiv und nicht für alle in Frage kommenden Patienten geeignet [20, 41, 42]. Doch LDL-Apherese ist besonders relevant für HoFH-Patienten, die eine Intoleranz für die medikamentöse Therapie zeigen und nur verringerte Dosen oder gar keine medikamentösen Lipidsenker einnehmen können [15, 43].

Tabelle 3-3: LDL-C-Zielwerte der ESC/EAS-Leitlinie für das Management von Dyslipidämien ([3, 15, 38])

Altersgruppe	LDL-C in mg/dL	LDL-C in mmol/L
Kinder	< 135 mg/dL	< 3,5 mmol/L
Erwachsene mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse <sup>1</sup>	< 100 mg/dL	< 2,5 mmol/L
Erwachsene mit stark erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse <sup>2</sup>	< 70 mg/dL	< 1,8 mmol/L

LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; FH: Familiäre Hypercholesterinämie (homozygote und heterozygote FH); ESC: European Society of Cardiology; EAS: European Atherosclerosis Society; 1 mmol/L LDL-C = 38,67 mg/dL  
<sup>1</sup> Ein erhöhtes Risiko wird definiert durch Erhöhung einzelner Risikofaktoren, wie familiäre Dyslipidämien oder schwere Hypertonie  
<sup>2</sup> Ein stark erhöhtes Risiko wird definiert durch eine schon vorhandene koronare Herzkrankheit oder Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 mit Schäden an Zielorganen (wie Mikroalbuminurie) oder moderat bis schwere chronische Niereninsuffizienz

Trotz massiver Kombinationstherapie mit lipidsenkenden Medikamenten und LDL-Apherese gelingt es bei HoFH-Patienten meist nicht, die LDL-C-Zielwerte (siehe Tabelle 3-3) dauerhaft zu erreichen. Dies liegt zum einen an der Abhängigkeit des Wirkmechanismus der Lipidsenker von der Expression oder Funktionalität des LDL-R und zum anderen an dem sogenannten Rebound-Effekt der LDL-Apherese (Abbildung 3-4) (s. auch Modul 2.1.2). So ist bei diesem Verfahren zu beobachten, dass die LDL-C-Werte zwar akut bis zu über 60 % gesenkt werden, aber innerhalb von wenigen Tagen nahezu das Ausgangsniveau wieder erreichen (50 % LDL-C-Resynthese nach ~ 4 Tagen, 90 % nach ~ 13 Tagen) [44, 45]. Dies schränkt die langfristige Wirksamkeit der Apherese bei der Lipidsenkung deutlich ein.

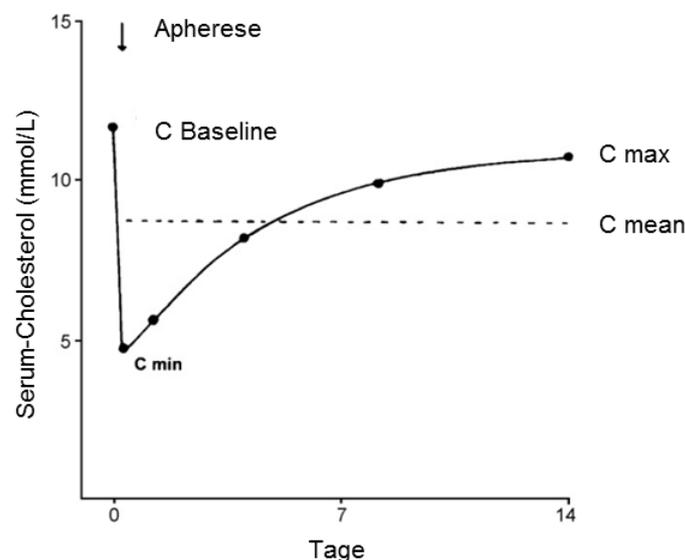


Abbildung 3-4: Cholesterin-Rebound nach erfolgter LDL-Apherese (nach [45])

C: Gesamt-Serumcholesterin; min: Minimum; max: Maximum; Mean: Mittelwert

1 mmol/L Cholesterin = 38,67 mg/dL

Aus diesem Grund gibt es derzeit keine zufriedenstellende Therapie für HoFH-Patienten. Auch mit maximal ausgereizter Standardtherapie, bestehend aus einer Kombination aus lipidsenkenden Medikamenten und LDL-Apherese-Anwendungen mit einer wöchentlichen Frequenz, erreichen die meisten HoFH-Patienten den LDL-C-Zielwert von 100 mg/dL nicht [3, 46]. So beschreibt Graesdal et al. eine Kohorte von sieben Patienten, die mit maximal tolerierter lipidsenkender Therapie und wöchentlicher LDL-Apherese behandelt werden [40]. Im Mittel konnten deren LDL-C-Konzentrationen von 704 mg/dL auf 197 mg/dL gesenkt werden. Trotzdem entwickelten sich kardiovaskuläre Manifestationen bei sechs der sieben Patienten (z. B. Aortenstenose, kalzifizierte Plaques in Herzkranzarterien und Aorta, verstopfte Herzkranzarterien und entsprechende chirurgische Eingriffe). Eine Verdoppelung der Apherese-Frequenz auf zwei Mal pro Woche wäre für eine längere und stärkere Lipidsenkung zwar denkbar und wird in Deutschland generell durchgeführt, wird aber häufig von den Patienten nicht toleriert [40, 42].

Somit können erwachsene HoFH-Patienten regelhaft als therapierefraktär angesehen werden und benötigen neue Therapieoptionen, die mit Lomitapid zur Verfügung gestellt werden. Der LDL-R-unabhängige Wirkmechanismus von Lomitapid ist additiv zu der bereits mittels Standardtherapie erreichten Lipidsenkung und wirkt dem Rebound-Effekt der LDL-Apherese entgegen. Im Gegensatz zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können die LDL-C-Werte bei HoFH-Patienten mit dem Zusatz von Lomitapid dauerhaft signifikant gesenkt und ggf. gleichzeitig die LDL-Apherese-Frequenz reduziert werden. So wird Lomitapid beispielsweise unter anderem bereits im Positionspapier des „Consensus Panel für Familiäre Hypercholesterinämie“ der Europäischen Atherosklerose Vereinigung (*European Atherosclerosis Society*, EAS) bereits als mögliche Option für die Behandlung von HoFH genannt [3].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid ist für die Behandlung von Patienten, die unter der sehr seltenen Krankheit HoFH leiden, zugelassen. Auf Grund dieser Tatsache erhielt Lomitapid in den USA und Japan den Orphan Drug Status und wurde in Europa unter besonderen Umständen, sogenannten „exceptional circumstances“ zugelassen, weil die Patientenpopulation von Lomitapide so klein ist, dass es Aegerion vernünftigerweise nicht möglich war, vollumfängliche klinische Daten zu dem Arzneimittel zu liefern [47, 48]. Entsprechend der Seltenheit der Krankheit gibt es generell nur wenige Daten zur Prävalenz

von HoFH, wobei in der Fachliteratur bis vor kurzem ausschließlich eine geschätzte Prävalenz von 1:1.000.000 genannt wurde. Diese wird auch in einem aktuellen systematischen Literaturreview im Rahmen der Prävalenzerhebung für Deutschland dargestellt und ist historisch durch Extrapolation der 1973 von Goldstein et al. ermittelten Prävalenz von HeFH abgeleitet worden (Tabelle 3-4) [20, 49, 50].

Tabelle 3-4: Historisch berichtete generelle Prävalenz von HoFH

Geschätzte Prävalenz von HeFH nach Goldstein et al., 1973 [50]	1:500
Extrapolierte Prävalenz von HoFH [20, 49] (berechnet auf Grundlage der genetischen Vererbungsmechanismen anhand der Prävalenz von HeFH)	1:1.000.000

Zur Bestimmung einer aktuelleren Prävalenz für HoFH speziell für Deutschland wurde im Jahr 2012 eine Ärztebefragung von deutschen Apherese-Zentren und Lipidambulanzen durchgeführt [49]. Hierbei wurden Angaben über die Anzahl der derzeit bei ihnen mit Apherese behandelten HoFH-Patienten von insgesamt 187 Ärzten per E-Mail und/oder Telefon ermittelt, wobei nicht zwischen Kindern und Erwachsenen differenziert wurde. Aus dieser Befragung ergab sich eine Anzahl von insgesamt 95 HoFH-Patienten in Deutschland im Jahr 2012. Bei einer Bevölkerung von 80,5 Millionen Einwohnern in Deutschland ergibt dies eine Prävalenz von circa 1:847.000 bzw. 1,2 pro Million Einwohner für behandelte HoFH-Patienten im Jahr 2012 (Tabelle 3-5). Hierbei ist zu beachten, dass auf Grund der Befragung von Ärzten in Apherese-Zentren lediglich bereits diagnostizierte und mit LDL-Apherese behandelte HoFH-Patienten identifiziert wurden. Dies ist insofern aber wahrscheinlich nicht sehr ausschlaggebend, dass davon auszugehen ist, dass HoFH-Patienten auf Grund der extrem stark erhöhten Cholesterin-Werte früh diagnostiziert und behandelt werden. Außerdem ist LDL-Apherese in Deutschland in der Regel für den Großteil aller Patienten verfügbar, so dass der Anteil der HoFH-Patienten, die nicht mit LDL-Apherese behandelt werden, als gering einzuschätzen ist, insbesondere im Vergleich zu anderen Ländern. Insgesamt wird aber auf Grund der Limitationen solcher Befragungen trotzdem von einer Unterschätzung der Prävalenz von HoFH ausgegangen.

Tabelle 3-5: Prävalenz von HoFH in Deutschland nach einer Umfrage im Jahr 2012 (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten)

Anzahl HoFH-Patienten insg. nach Walzer et al., 2013 <sup>1</sup> [49]	95
Geschätzte Prävalenz bei 80,5 Mio. Einwohnern <sup>2</sup> im Jahr 2012	1:847.000 bzw. 1,2 Patienten pro Million Einwohner
<sup>1</sup> ) Die Publikation erschien im Jahr 2013, die Umfrage wurde in 2012 durchgeführt.	
<sup>2</sup> ) Quelle: GBE-Bund [51]	

Darüber hinaus werden im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die eingereichten und genehmigten Anträge zur Durchführung von „LDL-Apherese bei familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung“ dokumentiert [52]. Hier lagen im Jahr 2013 deutschlandweit insgesamt 15 Erstanträge vor, von denen zwei abgelehnt wurden. Hinzu kommen 101 Folgeanträge, von denen alle angenommen wurden. Dies ergibt eine HoFH-Patientenzahl von insgesamt 114 Erwachsenen und Kindern, die mit LDL-Apherese behandelt werden. Extrapoliert man diese Zahl an behandelten HoFH-Patienten und geht dabei von einer Bevölkerung von insgesamt 80,8 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2013 aus, entspricht dies einer HoFH-Prävalenz von 1:709.000 bzw. 1,4 pro Million Einwohner für das Jahr 2013 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz von HoFH in Deutschland nach dem KBV-Qualitätsbericht 2013 (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten)

Anzahl HoFH-Patienten insg. nach KBV-Qualitätsbericht [52]	114
Geschätzte Prävalenz bei 80,8 Mio. Einwohnern <sup>1</sup> im Jahr 2013	1:709.000 bzw. 1,4 Patienten pro Million Einwohner
<sup>1)</sup> Quelle: GBE-Bund [51]	

Auch hier wurden lediglich bereits diagnostizierte und mit LDL-Apherese behandelte Patienten identifiziert. Patienten, die keine LDL-Apherese erhielten, wurden nicht erfasst. Somit ist die ermittelte Prävalenz von 1,4 pro Million für HoFH in Deutschland wahrscheinlich unterschätzt.

Derzeit kommen neue Studien zur Prävalenz von HoFH auf, deren Berechnungen in Bezug zur Gesamtpopulation sowohl unter- als auch überschätzt sein könnten. Diese neuen Studien sind vor allem in den Niederlanden und in Dänemark entstanden und deuten ebenfalls auf eine Unterschätzung der derzeit aktuellen Prävalenz von HoFH hin. So berichten Nordestgaard et al. (basierend auf den Ergebnissen von Benn et al.) eine höhere Prävalenz von HeFH (bis zu 1:200) und diese wurde von Cuchel et al. im Rahmen des Consensus Panel der *European Atherosclerosis Society* (EAS) auf die Prävalenz von HoFH extrapoliert (1:300.000 – 1:160.000 bzw. 3 – 6 pro Million Einwohner) [3, 15, 53]. Diese Daten zu HoFH sind nicht quantitativ bestimmt sondern lediglich auf Basis der HeFH-Prävalenz theoretisch geschätzt. Da sich die Prävalenzschätzungen kontinuierlich weiterentwickeln, ist auch bei diesen Berechnungen von einer Unter- oder Überschätzung auszugehen. So haben Sjouke et al. mittels eines genetischen Screenings in den Niederlanden eine ähnliche Prävalenz für HoFH bestimmt (1:300.000 bzw. 3 pro Million) [54]. Diese Prävalenzschätzung setzt allerdings im Gegensatz zu den oben dargestellten Daten aus Deutschland (Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6) sowohl aus nicht-diagnostizierten als auch aus bereits diagnostizierten und behandelten Patienten zusammen. Auf Grund der Analyse per genetischen Screenings erfüllen die niederländischen Patienten nicht immer die extrem erhöhten LDL-C-Werte und würden daher in Deutschland zum Teil nicht klinisch diagnostiziert werden.

Tabelle 3-7: Prävalenz von HoFH in Europa nach dem EAS Consensus Panel 2014

Geschätzte Prävalenz für HoFH im Jahr 2014 (theoretische Extrapolation der Prävalenz von HeFH) [3]	1:300.000 – 1:160.000 bzw. 3,3 – 6,25 Patienten pro Million Einwohner
--	---

Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass es für HoFH, unter anderem für die Niederlande sogenannte Gründereffekte gibt [4, 55]. Dieses Phänomen bezieht sich auf das Vorkommen einer außergewöhnlich hohen Prävalenz oder das gehäufte Vorkommen von einer oder weniger Gen-Mutationen in einer definierten Population. Gründereffekte finden sich meist in Populationen, die in jüngerer Geschichte in kleinen Gruppen migriert sind und geographisch oder kulturell isoliert leben oder gelebt haben. Beispiele hierfür sind die Französisch-Kanadier, christliche Libanesen, Finnen und Afrikaner in Südafrika, wo die Prävalenz von HoFH bis zu 1:100 betragen kann [4, 7]. In Deutschland liegt nach derzeitigem Kenntnisstand kein bekannter Gründereffekt bezüglich bestimmter Gen-Mutationen vor. So wurden in einer Publikation aus dem Jahr 2001 in 56 Individuen aus Deutschland 37 Mutationen nachgewiesen [4].

Somit sind derzeit die einzigen gesicherten Daten zur Prävalenz von HoFH in Deutschland der Publikation von Walzer et al. und dem KBV-Qualitätsbericht von 2013 zu entnehmen [49, 52]. Daher wird eine Prävalenz von 1,2 bis 1,4 pro Million Einwohner angenommen, unter der Berücksichtigung, dass diese auf diagnostizierten und behandelten Patienten beruht und daher wahrscheinlich unterschätzt ist (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenz in den Jahren 2012 und 2013 für HoFH in Deutschland (basierend auf Erhebungen zu diagnostizierten und behandelten Patienten)

Geschätzte Prävalenz 2012 (nach Walzer et al., 2013) [49]	1:847.000 bzw. 1,2 Patienten pro Million Einwohner
Geschätzte Prävalenz 2013 (nach KVB-Qualitätsbericht) [52]	1:709.000 bzw. 1,4 Patienten pro Million Einwohner
Geschätzte Spanne der Prävalenz (von einer Unterschätzung ist auszugehen)	1,2 – 1,4 Patienten pro Million Einwohner (95 – 114 Patienten)

Die etwas höhere Prävalenz im Jahr 2013 kann auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. So wurden die Daten auf unterschiedliche Arten erhoben; der Ärztebefragung von 2012 stehen genehmigte LDL-Apherese-Anträge von 2013 gegenüber. Während bei dem KBV-Qualitätsbericht von gesichert diagnostizierten und behandelten HoFH-Patienten ausgegangen werden kann, beruhen die Daten von Walzer et al. auf den Antworten befragter Ärzte. Diese sind wahrscheinlich mit Unsicherheiten behaftet, da nicht alle befragten Ärzte vollständige Angaben oder überhaupt Angaben zu ihren Patienten gemacht haben. Daher ist davon

auszugehen, dass die wahre Prävalenz unterschätzt ist und sich im Rahmen einer Spanne von 1,2 – 1,4 pro Million Einwohner befindet (Tabelle 3-8).

Es gibt keine Daten zur Inzidenz der Erkrankung HoFH. Allerdings ist HoFH eine erbliche Krankheit und daher lässt sich die Inzidenz an Hand der jährlichen Geburtenrate in Deutschland abschätzen. Die Geburtskohorten umfassten in den vergangenen Jahren ungefähr 670.000 Neugeborene [56]. Legt man die geschätzte Prävalenz von 1,2 – 1,4 pro Million Einwohner, bzw. 95 – 114 Patienten, zugrunde, ergibt sich eine Inzidenz von weniger als einem Patienten mit HoFH (0,78 – 0,95 Patienten bei 80,8 Mio. Einwohnern) pro Jahr. Entsprechend der Prävalenz basiert auch die Inzidenz auf der Erhebung von diagnostizierten und behandelten HoFH-Patienten und deswegen wird von einer Unterschätzung der wahren Inzidenz ausgegangen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Es existieren keine verlässlichen Untersuchungen zur Epidemiologie der HoFH. Innerhalb der vorhandenen und oben dargestellten Untersuchungen finden sich jedoch keine wesentlichen Hinweise auf Veränderungen von Inzidenz oder Prävalenz über die Zeit. Dieser Umstand wird dadurch unterstützt, dass HoFH eine autosomal vererbte Krankheit ist, deren Auftreten nicht durch Umwelteinflüsse beeinflusst wird.

Die für das Jahr 2013 geschätzte Prävalenz liegt etwas höher als die für das Jahr 2012 ermittelte Prävalenz (Tabelle 3-8), doch dieser Umstand ist – wie oben schon diskutiert – der generellen Unsicherheit auf Grund der unterschiedlichen Erhebungsmethoden und einer wahrscheinlichen Unterschätzung der Prävalenz geschuldet. Daher ist bei gleichbleibender Mortalität von weitestgehend konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten innerhalb der nächsten fünf Jahre auszugehen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich*

*dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Lomitapid (als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne Apherese)	67 – 90 erwachsene HoFH-Patienten	58 – 78 erwachsene GKV-versicherte HoFH-Patienten

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die absoluten Prävalenzangaben zu HoFH sind mit Unsicherheiten behaftet, wurden aber an Hand zweier Quellen zur Prävalenz in Deutschland geschätzt [49, 52]. Die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-9 beruht auf einer geschätzten Prävalenz von 1,2 – 1,4 HoFH-Patienten pro Million Einwohnern in Deutschland. Diese wurde anhand der absoluten Zahl von 95 – 114 HoFH-Patienten in Deutschland ermittelt [49, 52].

Lomitapid ist lediglich für Erwachsene zugelassen. Betrachtet man den Anteil der Kinder an der Gesamtbevölkerung von Deutschland in den Jahren 2012 und 2013 ergibt sich aus ungefähr 17 Millionen Einwohnern unter 18 Jahren ein Anteil von circa 21 % Minderjährigen [56]. Überträgt man den Anteil an Minderjährigen in der Gesamtbevölkerung auf die geschätzte HoFH-Population, ergibt sich nach Abzug von 21 % von den 95 – 114 HoFH-Patienten eine Zielpopulation von 75 – 90 volljährigen HoFH-Patienten.

Allerdings ist HoFH eine genetisch bedingte Erkrankung, die von Geburt an vorliegt. Daher liegt die Lebenserwartung der Patienten unbehandelt häufig unter 30 Jahren; mit bestmöglicher Behandlung ist diese allerdings höher [26]. Da hinsichtlich des Ausmaßes der Erhöhung der LDL-C-Werte und des damit verbundenen Risikos für Atherosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse eine gewisse Heterogenität unter den HoFH-Patienten vorliegt (s. Beschreibung des Krankheitsbildes, 3.2.1), ist eine verlässliche Abschätzung der Lebenserwartung derzeit nicht möglich. Es ist aber davon auszugehen, dass die Lebenserwartung auch unter Behandlung weiterhin unter der der Normalbevölkerung liegt.

Trotzdem ist davon auszugehen, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung ein höherer Anteil an Kindern als Erwachsene unter HoFH leidet. Dies wird im Ergebnis einer

Expertenbefragung widergespiegelt, die im Rahmen eines von Aegerion Pharmaceuticals organisierten Sachverständigentreffens durchgeführt wurde. Gemäß der Aussage der klinischen Experten wird davon ausgegangen, dass sich konservativ geschätzt circa 30 % der HoFH-Patienten im Kindes- oder Jugendalter befinden. Dieser höhere Anteil, im Vergleich den oben ermittelten 21 %, könnte auf die wahrscheinlich geringere Lebenserwartung von HoFH-Patienten zurückzuführen sein. Zieht man diesen Anteil von 30 % minderjährigen HoFH-Patienten von den insgesamt 95 – 114 Patienten ab, ergibt sich eine Zielpopulation von 67 – 80 erwachsenen HoFH-Patienten.

Berücksichtigt man die vorliegende Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an Kindern bzw. Jugendlichen an den HoFH-Patienten, indem die oben beschriebenen Werte von 21 – 30 % zu einer Spanne kombiniert werden, ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation der erwachsenen Personen, die mit Lomitapid behandelt werden könnten, bei 67 – 90 HoFH-Patienten liegt.

Bei 80,8 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2013 und 69,9 Millionen in der GKV versicherten Personen<sup>3</sup> ergibt sich ein Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung [57, 58]. Berücksichtigt man dies bei der Bestimmung der Anzahl der HoFH-Patienten, die für eine Behandlung mit Lomitapid in Frage kommen, erhält man als Zielpopulation eine Spanne von 58 – 78 erwachsenen HoFH-Patienten, die in der GKV versichert sind.

Hierbei wird entsprechend der Erläuterung in Abschnitt 3.1.2 lediglich die vom G-BA festgesetzte Teilpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie) betrachtet, da nur diese empirisch relevant ist. Teilpopulation 2 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind) kann hiervon nicht generalisierbar abgrenzt werden und beträgt in Deutschland mit sehr großer Wahrscheinlichkeit eine Anzahl von null Patienten und ist daher nicht existent und nicht relevant für eine Behandlung mit Lomitapid.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

---

<sup>3</sup>[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_April\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf)

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lomitapid (als Zusatz zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne Apherese)	Erwachsene Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind. (Teilpopulation 1)	Nicht quantifizierbar	58 – 78
	Erwachsene Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie homozygoter Ausprägung (HoFH) bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft sind. (Teilpopulation 2)	Zusatznutzen nicht belegt <sup>1</sup>	0

<sup>1)</sup> 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.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Die Abgrenzung der Population „nicht maximal therapiert“ (Teilpopulation 2) von der Population „maximal austherapiert“ (Teilpopulation 1) ist nicht sinnvoll. Es gibt keine Evidenz dafür, dass in Deutschland nicht alle erwachsenen HoFH-Patienten bereits mit maximal tolerierter diätischer und medikamentöser Therapie behandelt werden (vgl. Abschnitt 3.1.2). Daher beträgt die Anzahl der GKV-Patienten für Teilpopulation 2 null Patienten und ein Zusatznutzen von Lomitapid ist für diese Population nicht belegbar. HoFH-Patienten sind durch chronisch so stark erhöhte LDL-C-Konzentrationen und früh auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen charakterisiert, so dass sie frühestmöglich mit lipidsenkender Medikation sowie, sofern verfügbar, mit LDL-Apherese behandelt werden. Trotzdem werden die Zielwerte für eine zufriedenstellende LDL-C-Senkung meist nicht erreicht (s. Beschreibung des Krankheitsbildes, Abschnitt 3.2.1). Daher sind alle HoFH-Patienten als therapierefraktär anzusehen und profitieren somit von einer Therapie mit Lomitapid. Eine Subgruppenanalyse von Patienten, die LDL-Apherese erhielten oder nicht (s. Modul 4), hat keinen Hinweis darauf ergeben, dass der Zusatznutzen der Behandlung mit Lomitapid nur für eine Subgruppe zutrifft.

Somit entspricht die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der in Tabelle 3-10 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten der Teilpopulation 1 bzw. der in Tabelle 3-9 dargelegte Zielpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation ist, wie in Modul 4 hergeleitet, nicht quantifizierbar. Die Erläuterung und Ergebnisse dazu finden sich in Modul 4.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschreibung der Erkrankung HoFH und des therapeutischen Bedarfs bei HoFH erfolgte anhand von Quellen, die einer nicht-systematischen Literaturrecherche entstammen.

Zur Identifizierung von Publikation, die epidemiologische Untersuchung über HoFH beinhalten, wurde am 08.12.2014 eine orientierte Recherche in der Datenbank MEDLINE mit der Oberfläche Pubmed durchgeführt. Hierbei wurden die Suchbegriffe „familial hypercholesterol(a)emia, homozygote“ und „epidemiology“ mit „AND“ miteinander verknüpft. Außerdem wurde mit den Begriffen „Hyperlipoproteinemias/epidemiology“ als MeSH-Terms gesucht und über „AND“ mit „homozygous“ verknüpft. Mittels der Ausschlussgründe „keine FH-Patienten“ und „keine epidemiologischen Informationen enthalten“ wurden nicht relevante Publikation ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden den bereits für die Beschreibung der Erkrankung verwendeten Fachartikeln – sofern vorhanden – ebenfalls Informationen zur Epidemiologie entnommen.

Weiterhin wurde der Qualitätsbericht der KBV per Handsuche identifiziert und verwendet, da die orientierte Literaturrecherche nur wenige Daten zur Epidemiologie von HoFH für Deutschland ergeben hat.

Die aktuellen Bevölkerungszahlen und Geburtenkohorte von Deutschland wurden dem Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen (Stand: 04.12.2014).

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Marais AD, Firth JC, Blom DJ (2004): Homozygous familial hypercholesterolemia and its management. *Seminars in vascular medicine*; 4(1):43-50.
2. Fahed AC, Nemer GM (2011): Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutrition & metabolism*; 8(1):23.
3. 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.
4. Marais AD (2004): Familial hypercholesterolaemia. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*; 25(1):49-68.
5. Nobel Prize in Physiology or Medicine (1985): Pressemitteilung: Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1985 to Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein. [Zugriff: 21.11.2014]. URL: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/press.html).
6. Brown MS, Goldstein JL (1985): A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis (Nobel lecture). [Zugriff: 21.11.2014]. URL: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf).
7. 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.
8. Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K, Kolansky DM, Barrett PH, Budreck EC, et al. (2005): Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 25(3):560-5.
9. Sniderman AD, De Graaf J, Couture P, Williams K, Kiss RS, Watts GF (2010): Regulation of plasma LDL: the apoB paradigm. *Clinical science*; 118(5):333-9.
10. Goldstein JL, Brown MS (2009): The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 29(4):431-8.

11. Brown MS, Goldstein JL (2009): Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S15-27.
12. De Castro-Oros I, Pocovi M, Civeira F (2010): The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *The application of clinical genetics*; 3:53-64.
13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH (2003): Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*; 111(12):1795-803.
14. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G (2000): Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 20(2):522-8.
15. 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.
16. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS (2001): Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds.: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edition). New York: McGraw-Hill Information Services Company; 2863-913.
17. Soufi M, Kurt B, Klaus G, Schäfer JR (2009): Familiäre Hypercholesterinämie - eine häufige monogenetische Ursache der koronaren Herzkrankheit. [Zugriff: 24.11.2014]. URL: [http://www.klinik-schwabenland.de/bibliothek/schwabenland/PDF/2009\\_hm3\\_SP\\_Fettstoffwechsel.pdf](http://www.klinik-schwabenland.de/bibliothek/schwabenland/PDF/2009_hm3_SP_Fettstoffwechsel.pdf).
18. Leigh S, Foster A, Whittall R, Hubbart C, Humphries SE (2008): Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. Stand: Januar 2011 [Zugriff: 24.11.2014]. URL: <http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/>.
19. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" (2003): *Therapeutische Hämapheresen: 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>.
20. Raal FJ, Santos RD (2012): Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*; 223(2):262-8.
21. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH (2009): PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*; 50 Suppl:S172-7.
22. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM (1996): Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*; 77(8):575-80.
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
24. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE (1994): Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with

- homozygous familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association; 14(7):1066-74.
25. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. (1998): Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*; 97(15):1446-52.
  26. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. (2011): Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*; 124(20):2202-7.
  27. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. (2010): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*; 376(9753):1670-81.
  28. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E (2001): High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*; 358(9298):2026-33.
  29. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, et al. (1984): Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *The American journal of cardiology*; 54(1):20-30.
  30. World Health Organization (WHO) (1985): Classification of Atherosclerotic Lesions (WHO Technical Report Serien No. 143). [Zugriff: 26.11.2014]. URL: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_143.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_143.pdf).
  31. Libby P (2002): Inflammation in atherosclerosis. *Nature*; 420(6917):868-74.
  32. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW (1979): Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of pathology*; 97(2):327-57.
  33. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>.
  34. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, et al. (2008): Appendix F: Simon Broome Diagnostic criteria for index individuals and relatives (Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia). [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/cg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline-appendix-f2>.
  35. Guidelines for preventive activities in general practice (2012): 8th edition. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Redbook8/redbook8.pdf>.
  36. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. (1993): Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *The American journal of cardiology*; 72(2):171-6.
  37. NICE (2008): Do not do recommendation: Simon Broome criteria. [Zugriff: 27.11.2014]. URL: <https://www.nice.org.uk/savingsAndProductivityAndLocalPracticeResource?ci=http%2F%2Fwww.nice.org.uk%2Fguidance%2Fcg71%2Fevidence%2Fcg71-familial-hypercholesterolaemia-full-guideline3>

- [3a%2f%2fsearch.nice.org.uk%2fusingguidance%2fdonotdorecommendations%2fdetai  
l.jsp%3faction%3ddetails%26ndid%3d198.](http://search.nice.org.uk/usingguidance/donotdorecommendations/details.jsp?action=details&id=198)
38. 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.
  39. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK (2004): Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Current opinion in lipidology*; 15(4):413-22.
  40. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. (2012): Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*; 6(4):331-9.
  41. Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR (2014): Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements*; 15(2):33-45.
  42. Bruckert E, Saheb S, Bonte JR, Coudray-Omnes C (2014): Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atherosclerosis Supplements*; 15(2):46-51.
  43. Keller C (2009): LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atherosclerosis Supplements*; 10(5):21-6.
  44. 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.
  45. 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.
  46. Stefanutti C, Thompson GR (2015): Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Current atherosclerosis reports*; 17(1):465.
  47. European Medicines Agency (2013): CHMP summary of opinion - Lojuxta. [Zugriff: 30.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002578/WC500143787.pdf).
  48. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Press Announcements - FDA approves new orphan drug for rare cholesterol disorder. [Zugriff: 30.09.2014]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333285.htm>.
  49. Walzer S, Travers K, Rieder S, Erazo-Fischer E, Matusiewicz D (2013): Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*; 5:189-92.
  50. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG (1973): Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *The Journal of clinical investigation*; 52(7):1544 - 68.
  51. GBE-Bund (2014): Bevölkerung am Jahresende (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.

52. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2013): Qualitätsbericht Ausgabe 2013. [Zugriff: 04.12.2014]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/KBV\\_Qualitaetsbericht\\_2013.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/KBV_Qualitaetsbericht_2013.pdf).
53. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2012): Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 97(11):3956-64.
54. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. (2014): Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal*;
55. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC, Vissers MN, Kindt I, Hutten BA, et al. (2011): Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*; 19(4):175-82.
56. GBE-Bund (2014): Bevölkerungsentwicklung, absolut und je 1000 Einwohner - Geburten (Statistisches Bundesamt). Stand: 31.07.2014 [Zugriff: 31.07.2014]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
57. GKV (2012): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Sep. 2012 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf).
58. Bundesministerium für Gesundheit (2014): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: April 2014). [Zugriff: 15.01.2015]. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_April\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lomitapid (Lojuxta®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Hartkapsel (kontinuierlich)	365	1
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>				
Simvastatin <sup>1</sup> (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 6-7 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365	1
		Kombinationstherapie: 4-6 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104	1
<b>Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) <sup>2</sup></b>				
Simvastatin1 (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365	1
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 6-7 Filmtabletten täglich <sup>3</sup> (kontinuierlich)	365	1
		Kombinationstherapie: 4-6 Filmtabletten täglich <sup>4</sup> (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> ) Tabletten	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> ) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> ) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
<p><sup>1)</sup> Die Leitsubstanz der HMG-CoA-Reduktasehemmer ist neben Pravastatin Simvastatin, daher wird hier nur Simvastatin dargestellt – weitere Begründung siehe unten.</p> <p><sup>2)</sup> Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.</p> <p><sup>3)</sup> Die empfohlene Anfangsdosis für Cholestagel<sup>®</sup> beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 Tabletten pro Tag.</p> <p><sup>4)</sup> Die empfohlene Tagesdosis für Cholestagel<sup>®</sup> in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, beträgt 4 bis 6 Tabletten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit. Klinische Prüfungen haben gezeigt, dass Cholestagel<sup>®</sup> sowohl mit Statinen als auch mit Ezetimib zeitlich getrennt oder gleichzeitig verabreicht werden kann.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie (mLLT) wurde der aktuellen SmPC und den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-8]. Mit Ausnahme der LDL-Apherese handelt es sich bei allen Therapien um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen. Demgegenüber wird die LDL-Apherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung 14-tägig bis zweimal wöchentlich durchgeführt [9-11].

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>)**

Laut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (engl. *Summary of Product Characteristics* – SmPC (Annex I des EPAR)) sollte die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) zunächst mit einer Dosis von 5 mg einmal täglich begonnen werden [1]. Wenn das Arzneimittel gut vertragen wird, kann die Dosis nach zwei Wochen auf 10 mg und anschließend mit einem minimalen Intervall von vier Wochen

kontinuierlich auf 20 mg, 40 mg und schließlich – falls erforderlich – bis zu einer Höchstdosis von 60 mg pro Tag erhöht werden. Da die Patienten nur in den ersten sechs Wochen die 5 und 10 mg Dosierungen erhalten (Titrationsphase) und ein sogenanntes *Flat Pricing* (fester Preis für alle Packungsgrößen) vorliegt, wird auf die Darstellung der Kosten der Packungen in der 5 und 10 mg Wirkstärke verzichtet. Bei guter Verträglichkeit ist nach zehn Wochen eine Dosierung von 40 mg bis 60 mg einmal täglich die Regel [1].

### **Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie**

Für die maximal tolerierte lipidsenkende Therapie wird in der Regel ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der Statine verwendet, das unter Umständen mit weiteren lipidsenkenden Arzneimitteln kombiniert werden kann. Die Substanzklasse der Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) stellt dabei die erste Wahl zur Senkung des Cholesterinspiegels bei primärer Hypercholesterinämie dar [12].

Die Leitsubstanz der HMG-CoA-Reduktasehemmer ist neben Pravastatin Simvastatin [13]. Im Gegensatz zur Fachinformation von Pravastatin enthält die Fachinformation von Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) eine explizite Dosierungsempfehlung für Patienten mit HoFH [6, 14]. Zudem liegen Untersuchungen zu den Wechselwirkungen zwischen Lomitapid und Simvastatin vor, zwischen Lomitapid und Pravastatin jedoch nicht [1]. Aus diesem Grund wird bezüglich der Statine nachfolgend allein Simvastatin berücksichtigt.

Die empfohlene Anfangsdosis für Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) beträgt gemäß Fachinformation 40 mg einmal täglich am Abend [6]. Wird Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) in Kombination mit Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) eingenommen, ist die Dosierung oberhalb von 40 mg kontraindiziert, sodass hier nur die einmal täglich Gabe von 40 mg Simvastatin zulässig ist [1]. Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) auch in der Höchstdosierung von 80 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend zulässig. Die Zielgruppe sind Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung ihre potenziellen Risiken überwiegt [6]. HoFH-Patienten sind in dieser Zielgruppe mit eingeschlossen.

Beim im Rahmen der mLLT zugelassenen Gallensäure-Komplexbildner Colestyramin (Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei) ist laut Fachinformation sowohl bei der Mono- als auch bei der Kombinationstherapie die ein- bis sechsmal tägliche Gabe eines Dosisbeutels zulässig [8].

Beim Gallensäure-Komplexbildner bzw. Anionenaustauscher Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) sollten laut Fachinformation im Rahmen der Monotherapie 6 bis 7 Tabletten pro Tag eingenommen werden, wobei 3 Tabletten zweimal täglich oder 6 Tabletten einmal täglich vorgesehen sind. Die Maximaldosis beträgt 7 Tabletten. Im Rahmen der Kombinationstherapie sind 4 bis 6 Tabletten pro Tag zulässig, wobei auch hier 3 Tabletten zweimal täglich oder 6 Tabletten einmal täglich eingenommen werden können [2].

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetrol<sup>®</sup>), einem weiteren Mittel, das den Lipidstoffwechsel beeinflusst, sieht die einmal tägliche Gabe vor [3]. Sowohl Colesevelam

(Cholestagel<sup>®</sup>) als auch Ezetimib (Ezetrol<sup>®</sup>) werden eingesetzt, wenn die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht [2, 3].

Bei der fixen Kombination aus Ezetimib und Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>) beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation einmal täglich 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin [5]. In Kombination mit Lomitapid ist auch hier die Dosierung oberhalb von 40 mg kontraindiziert [1]. Demgegenüber ist im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Höchstdosierung von 10 mg/80 mg zulässig, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt [5]. Auch hier sind HoFH-Patienten eingeschlossen.

Eine weitere fixe Kombination besteht aus Ezetimib und Atorvastatin (Atozet<sup>®</sup>). Die empfohlene Dosis laut Fachinformation beträgt hier einmal täglich 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg [7]. Bei den betroffenen Patienten mit stabiler Erhaltungsdosis von Lomitapid sollte ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen eingehalten werden oder die Dosis von Lomitapid zunächst halbiert und dann vorsichtig auftitriert werden, da es sich bei Atorvastatin um einen Cyp3A-Inhibitor handelt.

Der Lipidsenker Gemfibrozil (Gevilon<sup>®</sup>), der der chemischen Gruppe der Fibrate zugeordnet wird, soll laut Fachinformation ein- bis zweimal täglich eingenommen werden. Gemfibrozil wird bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie eingesetzt, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird [4] und schließt daher ebenfalls HoFH-Patienten mit ein.

### **Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese**

Bei der gegebenenfalls neben der mLLT und der Therapie mit Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) durchgeführten LDL-Apherese legt der behandelnde Arzt das Behandlungsintervall patientenindividuell fest [12]. Die G-BA-Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden macht keine Angaben zur Behandlungsfrequenz der LDL-Apherese [9]. In der Regel wird die LDL-Apherese aber wöchentlich oder alle zwei Wochen durchgeführt [12]. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass HoFH-Patienten mit einer zweimal wöchentlichen Frequenz – sofern verfügbar und toleriert – behandelt werden. So gibt zum einen Fresenius Medical Care bei der LDL-Apherese mit DALI<sup>®</sup> eine Behandlungsfrequenz zwischen einmal alle zwei Wochen und zweimal in der Woche an. Zum anderen wurden im Rahmen einer Studie von Julius et al. vier Patienten im Bundesland Sachsen identifiziert, die im Jahr 2010 zweimal die Woche mit Apherese behandelt wurden [11]. Folglich wird bei der Anwendung der LDL-Apherese gleichzeitig zu Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) von 26 bis 104 Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ausgegangen [10]. Dies ist als konservative Annahme zu bewerten, da die Lomitapid-Phase III-Studie Hinweise darauf lieferte, dass durch die begleitende Therapie mit Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) bei einigen Patienten die Häufigkeit der LDL-Apherese-Behandlungen reduziert werden konnte und dass bei wenigen Patienten sogar gänzlich auf die Apherese-Behandlung verzichtet werden konnte [15].

Im Rahmen der zVT wird ebenfalls von 26-104 Behandlungstagen pro Patient und pro Jahr ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lomitapid (Lojuxta®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Hartkapsel (kontinuierlich)	365
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>			
Simvastatin (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 6-7 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365
		Kombinations- therapie: 4-6 Filmtabletten (kontinuierlich)	365
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365

Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>			
ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>			
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104
<b>Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)<sup>1</sup></b>			
Simvastatin (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-6x täglich 1 Dosisbeutel (kontinuierlich)	365
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 6-7 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365
		Kombinations- therapie: 4-6 Filmtabletten täglich (kontinuierlich)	365

Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> ) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> ) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> ) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	1-2x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<sup>1)</sup> Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lomitapid (Lojuxta®) <i>Hartkapseln</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 20 mg – 1x 60 mg	7.300 mg – 21.900 mg (365 Hartkapseln)
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>				
Simvastatin (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 40 mg	14.600 mg (365 Tabletten)
Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 4 g – 6x 4 g	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)

Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	Monotherapie: 6x 625 mg – 7x 625 mg	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)
			Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 4x 625 mg – 6x 625 mg	912.500 mg – 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg/ 40mg	3.650 mg/14.600 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg/ 10 mg – 1x 10mg/ 80 mg	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Tabletten)
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 900 mg – 2x 600 mg	328.500 mg – 438.000 mg (365 – 730 Filmtabletten)
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	26-104	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104 Behandlungen
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	26-104	14-tägig bis 2x pro Woche (zyklisch)	26-104 Behandlungen
Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) <sup>2</sup>				
Simvastatin (Simvahexal®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 40 mg – 1x 80 mg	14.600 mg – 29.200 mg (365 Filmtabletten)

Colestyramin (Quantalan®) zuckerfrei <i>Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 4 g – 6x 4 g	1.460 g – 8.760 g (365 – 2.190 Dosisbeutel)
Colesevelam (Cholestagel®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	Monotherapie: 6x 625 mg – 7x 625 mg	1.368.750 mg – 1.596.875 mg (2.190 – 2.555 Filmtabletten)
			Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 4x 625 mg – 6x 625 mg	912.500 mg – 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Filmtabletten)
Ezetimib (Ezetrol®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg	3.650 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) <i>Tabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg/ 40 mg – 1x 10 mg/ 80 mg	3.650 mg/ 14.600 mg – 3.650 mg/ 29.200 mg (365 Tabletten)
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 10 mg/ 10 mg – 1x 10mg/ 80 mg	3.650 mg/3.650 mg – 3.650 mg/29.200 mg (365 Tabletten)
Gemfibrozil (Gevilon®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	365	1x 900 mg – 2x 600 mg	328.500 mg – 438.000 mg (365 – 730 Filmtabletten)
<sup>1</sup> ) Dosierung von Colesevelam (Cholestagel®) in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib. <sup>2</sup> ) Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde mit Ausnahme der LDL-Apherese der aktuellen SmPC und den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-8].

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid (Lojuxta®)**

Für das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid (Lojuxta®) sieht die Fachinformation die einmal tägliche Gabe von 20 bis 60 mg Lomitapid vor (ohne Berücksichtigung der Titrationsphase mit 5-10 mg) [1]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 bis 21.900 mg. Dies entspricht insgesamt 365 Einzeldosen pro Jahr. In der klinischen Phase III-Studie zeigte sich ein täglicher Medianverbrauch von 40 mg pro Tag [15].

### **Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie**

Beim zusätzlich zur Lomitapid-Therapie verabreichten Simvastatin (Simvahexal®) beträgt die Dosierung einmal täglich 40 mg [1, 6]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.600 mg (365 Einzeldosen im Jahr).

Im Rahmen der Therapie mit Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei) sind laut Fachinformation bei einer Monotherapie 1-4 Dosisbeutel zulässig, erforderlichenfalls kann auf 6 Dosisbeutel erhöht werden. Auch bei der Kombinationstherapie liegt die empfohlene Tagesdosis bei 1-6 Dosisbeuteln täglich [8]. Daraus ergibt sich sowohl bei der Mono- als auch bei Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 g bis 8.760 g (365 bis 2.190 Dosisbeutel pro Jahr).

Bei der Therapie mit Colesevelam (Cholestagel®) liegt die empfohlene Tagesdosis laut Fachinformation bei einer Monotherapie bei 6 bis 7 Filmtabletten à 625 mg täglich. In Kombination mit einem Statin oder Ezetimib sind 4 bis 6 Filmtabletten à 625 mg am Tag zulässig [2]. Daraus ergibt sich für die Monotherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.368.750 mg bis 1.596.875 mg (2.190 bis 2.555 Einzeldosen pro Jahr) und für die Kombinationstherapie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 912.500 mg bis 1.368.750 mg (1.460 – 2.190 Einzeldosen pro Jahr).

Die Fachinformation von Ezetimib (Ezetrol®) sieht die einmal tägliche Gabe von 10 mg Ezetimib vor [3]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (365 Einzeldosen pro Jahr).

Bei der zusätzlich zur Lomitapid-Therapie verabreichend fixen Kombination aus Ezetimib und Simvastatin (Inegy®) lautet die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation einmal täglich 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin [5]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg und 14.600 mg (365 Einzeldosen pro Jahr).

Die empfohlene Dosierung bei der zusätzlich zur Lomitapid-Therapie gegebenen fixen Kombination aus Ezetimib und Atorvastatin (Atozet<sup>®</sup>) lautet gemäß Fachinformation einmal täglich 10 mg/10 mg bis 10 mg/80 mg Ezetimib und Atorvastatin [7]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg/3.650 mg bis 3.650 mg/29.200 mg (365 Einzeldosen pro Jahr).

Die Therapie mit Gemfibrozil (Gevilon<sup>®</sup>) sieht laut Fachinformation die einmal tägliche Gabe von 900 mg Gemfibrozil oder die zweimal tägliche Gabe von 600 mg Gemfibrozil vor [4]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 328.500 bis 438.000 mg (365 bis 730 Einzeldosen pro Jahr).

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich gleiche Jahresdurchschnittsverbräuche. Eine Ausnahme bilden lediglich Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) und Ezetimib und Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>): Die Fachinformation von Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) sieht im Rahmen der zVT eine Dosierung von einmal täglich 40 bis 80 mg vor [6]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 14.600 bis 29.200 mg (365 Einzeldosen pro Jahr). Bei Ezetimib und Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>) ist im Rahmen der zVT in Einzelfällen auch die Höchstdosierung von 10 und 80 mg zulässig [5]. Daher ergibt sich hier ein Verbrauch von 3.650 mg/14.600 mg bis 3.650 mg/29.200 mg (365 Einzeldosen pro Jahr).

### **Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese**

Für die gegebenenfalls neben der Therapie mit Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) durchgeführte LDL-Apherese wird von einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 26 bis 104 Apherese-Behandlungen ausgegangen [10, 11, 16]. Gleiches gilt für den Jahresdurchschnittsverbrauch der LDL-Apherese im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Lomitapid (Lojuxta®)	PZN: n.n.v.; 5 mg Hartkapseln (n=28)   N1 27.880,71 €	26.289,94 €
	PZN: n.n.v.; 10 mg Hartkapseln (n=28)   N1 27.880,71 €	26.289,94 €
	PZN: n.n.v.; 20 mg Hartkapseln (n=28)   N1 27.880,71 €	26.289,94 €
	PZN: n.n.v.; 40 mg Hartkapseln (n=28)   N1 27.880,71 €	26.289,94 €
	PZN: n.n.v.; 60 mg Hartkapseln (n=28)   N1 27.880,71 €	26.289,94 €
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) beim zbA und ggf. bei der zVT<sup>1</sup></b>		
Simvastatin (Simvahexal®)	PZN: 02846669; 40 mg Filmtabletten (n=100)   N3 23,97 €	22,20 €
	PZN: 00624410; 80 mg Filmtabletten <sup>1</sup> (n=100)   N3 37,73 €	35,96 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	PZN: 01274018; Dosisbeutel mit je 4,68 g Pulver zur Herstellung einer Suspension (n=100)   N2 66,41 €	60,26 €
Colesevelam (Cholestagel®)	PZN: 03390728; 625 mg Filmtabletten (n=180)   N3 205,31 €	192,78 €
Ezetimib (Ezetrol®)	PZN: 03210086; 10 mg Tabletten (n=100)   N3 197,10 €	174,71 €

Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	PZN: 00761093; 10 mg/ 40 mg Tabletten (n=100)   N3 224,65 €	211,05 €
	PZN: 00761130; 10 mg/ 80 mg Tabletten <sup>2</sup> (n=100)   N3 224,65 €	211,05 €
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	PZN: 10538261; 10 mg/10 mg Filmtabletten (n=100)   N3 237,30 €	223,00 €
	PZN: 10538516; 10 mg/80 mg Filmtabletten (n=100)   N3 237,30 €	223,00 €
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	PZN: 00256863; 600 mg Filmtabletten (n=100)   N3 25,50 €	23,73 €
	PZN: 00379407; 900 mg Filmtabletten (n=100)   N3 34,20 €	32,43 €
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie bei der zVT und ggf. beim zbA</b>		
LDL-Apherese (Sachkostenpauschale + GOP 13620)	884,50 € - 1.140,14 €	884,50 € - 1.140,14 € pro LDL-Apherese-Behandlung <sup>3</sup>
<p>n.n.v.: noch nicht vergeben; PZN: Pharmazentralnummer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; zbA: zu bewertendes Arzneimittel</p> <p><sup>1</sup>) Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.</p> <p><sup>2</sup>) Höchstdosierung im Rahmen der zVT (ohne zusätzliche Lomitapid-Therapie).</p> <p><sup>3</sup>) Die Spanne zur LDL-Apherese ergibt sich aus dem minimalen Wert (Hamburg) und dem höchsten Wert (Niedersachsen) öffentlich einsehbarer Sachkostenpauschalen inklusive der GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Behandlung bei LDL-Apherese (ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung)“. Weitere öffentliche Sachkostenpauschalen: Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein 910,10 € und Kassenärztliche Vereinigung Bayern 970,00 € [17-22].</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 Prozent für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (aktuell 1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.05.2015 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den

Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) als auch bei denjenigen der mLLT berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>)**

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) wurde der Lauer-Taxe zum Stand 15.10.2014 entnommen. Die Angaben beziehen sich auf die Preise der Packungen mit 5/10/20 mg Lomitapid, deren Im-Vertrieb-Status noch bis zum 01.08.2014 gültig war. Die Packungen in der 40 und 60 mg Wirkstärke werden voraussichtlich im laufenden Jahr 2015 zu gleichen Preisen in den Verkehr gebracht. Der AVP von Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) in der Packungsgröße 28 Einzeldosen beträgt bei allen Wirkstärken 27.880,71 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 26.289,94 Euro.

Dieses Vorgehen wird auch bei den Handelsformen der mLLT verwendet. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-14 entnommen werden. Es wurden für diese Darstellung nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Zudem wurden Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für diese Präparate werden entsprechend jeweils die größten Packungen (in der Regel die N3-Packungen) zugrunde gelegt. Ausgehend vom Apothekenverkaufspreis wird die günstigste Packung abzüglich gesetzlicher Rabatte dargestellt. Festbeträge – sofern vorhanden – werden anstelle des AVP zur Kostenberechnung gewählt.

### **Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (mLLT)**

#### ***Kosten für die Simvastatin-Handelsformen (Simvahexal<sup>®</sup>)***

Der AVP für Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) 40 mg beträgt 23,97 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer), für Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>) 80 mg 37,73 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 22,20 Euro bzw. 35,96 Euro.

#### ***Kosten für die Colestyramin-Handelsform (Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei)***

Bei Colestyramin (Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei) beläuft sich der AVP auf 66,41 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 60,26 Euro.

***Kosten für die Colesevelam-Handelsform (Cholestagel®)***

Bei Colesevelam (Cholestagel®) beträgt der AVP 205,31 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V lassen sich die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV pro günstigste Packung für Colesevelam (Cholestagel®) auf 192,78 Euro beziffern.

***Kosten für die Ezetimib-Handelsform (Ezetrol®)***

Bei Ezetimib (Ezetrol®) beläuft sich der AVP auf 197,10 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sowie nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 174,71 Euro.

***Kosten für die Ezetimib/Simvastatin-Handelsformen (Inegy®)***

Der AVP für Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) beläuft sich sowohl bei der 10/40 mg Packung als auch bei der 10/80 mg Packung auf 224,65 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich jeweils tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 211,05 Euro.

***Kosten für die Ezetimib/Atorvastatin-Handelsformen (Atozet®)***

Der AVP für Ezetimib/Atorvastatin (Inegy®) beläuft sich sowohl bei der 10/10 mg Packung als auch bei der 10/80 mg Packung auf 237,30 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich jeweils tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 223,00 Euro.

***Kosten für die Gemfibrozil-Handelsformen (Gevilon®)***

Die Fachinformation von Gemfibrozil (Gevilon®) sieht die einmal tägliche Gabe von 900 mg oder die zweimal tägliche Gabe von 600 mg Gemfibrozil (Gevilon®) vor [4]. Der AVP für die 600 mg Packung beläuft sich auf 25,50 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V lassen sich die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV auf 23,73 Euro beziffern. Für die 900 mg Packung beträgt der AVP 34,20 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 32,43 Euro.

**Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese**

Die Kosten für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese setzen sich aus der Sachkostenpauschale und der EBM-Ziffer GOP 13620 „Zusatzpauschale ärztliche Betreuung bei LDL-Apherese (...) ausgenommen bei isolierter Lp(a)-Erhöhung“ in Höhe von 15,30 Euro (149 Punkte; aktueller Punktwert: 0,102718) [22] zusammen. Die Sachkostenpauschale für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese wird von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) unterschiedlich festgelegt. Von den öffentlich einsehbaren Sachkostenpauschalen (inklusive GOP 13620) ergibt sich eine Spanne zwischen

884,50 Euro (Hamburg) [17] und 1.140,14 Euro (Niedersachsen) [21]. Weitere öffentlich einsehbare Sachkostenpauschalen sind:

- KV Nordrhein: 910,10 Euro [19],
- KV Bayern (Vertrag mit Ersatzkassen): 970,00 Euro [20] und
- KV Bayern (Vertrag mit AOK Bayern): 970,00 Euro [21].

Stationär durchgeführte LDL-Apheresen werden über das bewertete Zusatzentgelt ZE61 1.129,32 Euro [23] abgerechnet und liegen in der Preisspanne für die ambulant durchgeführte LDL-Apherese.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lomitapid (Lojuxta®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Minimalwert)		
		Sonographische Untersuchung des Abdomens (im Rahmen der Sono-Elastographie) GOP 33042	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Lomitapid (Lojuxta®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	<i>Internistische Grundpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der Sono-Elastographie) GOP 13211	1	1	
		Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Maximalwert)			
		<i>MRT-Untersuchung des Oberbauches/ Abdomens</i> (im Rahmen der MR-Elastographie) GOP 34440 o. 34441	1	1	
		<i>Internistische Grundpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der MR-Elastographie) GOP 13211	1	1	
		<i>Radiologische Konsiliarpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der MR-Elastographie) GOP 24211	1	1	
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>					
Simvastatin (Simvahexal®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0	
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0	

Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Ezetimib/ Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Ansetzen eines Shunts (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterin- ämie (HoFH)	Ansetzen eines Shunts (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	1	1

<b>Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) <sup>1</sup></b>				
Simvastatin (Simvahexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colestyramin (Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Ezetimib/ Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
<sup>1)</sup> Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Präparaten der mLLT die SmPC bzw. die Fachinformationen [1-8] geprüft. Die Auswertung dieser Quellen ergab, dass für das zu bewertende Arzneimittel Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung anfallen. Bei der mLLT fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Wie aus der Expertenbefragung, die im Rahmen eines von Aegerion Pharmaceuticals organisierten Sachverständigentreffens durchgeführt wurde, hervorgeht, ist der Ansatz eines Shunts zur Durchführung einer LDL-Apherese bei etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten mit HoFH relevant.

Nachfolgend wird der Ansatz zusätzlicher GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel, die mLLT und die LDL-Apherese einzeln dargestellt.

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>)**

Laut der SmPC für Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) sollte im Rahmen der Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung ein reguläres Screening zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose durchgeführt werden. Dieses sollte laut SmPC unter Verwendung verschiedener Bildgebungsverfahren und Biomarkermessungen vor Behandlungsbeginn sowie zur Kontrolle einmal jährlich durchgeführt werden. Zur Darstellung der Gewebeelastizität können beispielsweise Verfahren wie Fibroscan, *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging* (Sono-Elastographie) oder Magnetresonanz-Elastographie (MR-Elastographie) zur Anwendung kommen. Die zusätzlich entstehenden Kosten für die GKV beziehen sich dabei auf den Minimalwert zur Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Sono-Elastographie) und dem entsprechenden Maximalwert (MR-Elastographie) [1, 16, 22]. Alle anderen in der SmPC genannten Leistungen stellen keine zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV gemäß den Vorgaben des G-BA und des Beschlusses des G-BA zu Lomitapid über die Nutzenbewertung vom 05.06.2014 dar [16]. Regelmäßige Leistungen wie beispielsweise Leberfunktionstests oder ärztliche Honorarleistungen, die regelmäßig im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

#### **Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie**

Gemäß der Fachinformationen entstehen bei Simvastatin (Simvahexal<sup>®</sup>), bei Colestyramin (Quantalan<sup>®</sup> zuckerfrei), bei Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>), bei Ezetimib (Ezetrol<sup>®</sup>), bei Ezetimib/Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>), bei Ezetimib/Atorvastatin (Atozet<sup>®</sup>) sowie bei Gemfibrozil (Gevilon<sup>®</sup>) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach den Vorgaben des G-BA und gemäß des Beschlusses des G-BA zu Lomitapid über die Nutzenbewertung vom 05.06.2014 [2-8, 16]. Gemäß den Fachinformationen bestehen keine regelmäßigen Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der mLLT. Hintergrund ist, dass die mLLT sowohl auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Anwendung findet bzw. finden kann und sich zusätzliche Leistungen

herauskürzen. Regelmäßige Leistungen wie beispielsweise Leberfunktionstests oder ärztliche Honorarleistungen, die regelmäßig im Anwendungsgebiet anfallen, werden nicht berücksichtigt.

### **Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie: LDL-Apherese**

Für die Durchführung der LDL-Apherese ist ein venöser vaskulärer Zugang notwendig, der bei einigen Patienten in Form eines Shunts operativ, aber ambulant angesetzt wird. Dieser Shunt muss gegebenenfalls in regelmäßigen Abständen erneuert werden (Revision) [22]. Zusätzliche Kosten entstehen pro Shunt-Ansatz im Rahmen eines operativen Eingriffes am Gefäßsystem der Kategorie K3 (AOP-OPS 5-392.0), durch die postoperative Behandlung und Überwachung sowie durch Anästhesie und/oder Narkose [22, 24].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<i>Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren</i> GOP 33042	16,13 € (157 Punkte)
<i>MRT-Untersuchung des Oberbauches/ Abdomens</i> GOP 34440 o. 34441	124,60 € (1.213 Punkte)
<i>Internistische Grundpauschale (6. bis vollendetes 59. Lebensjahr)</i> GOP 13211	20,75 € (202 Punkte)
<i>Radiologische Konsiliarpauschale (6. bis vollendetes 59. Lebensjahr)</i> GOP 24211	4,52 € (44 Punkte)

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<i>Ansetzen eines Shunts</i> (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	519,13 € (in Summe 5.054 Punkte)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten für die GKV für die Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung bei Lomitapid (Lojuxta<sup>®</sup>) ergeben sich im Minimum aus dem aktuellen Eurowert der im EBM-Katalog aufgeführten Gebührenpositionen zur Sonographischen Untersuchung des Abdomens (GOP 33042) zuzüglich der internistischen Grundpauschale für das 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 13211) und im Maximum aus dem aktuellen Eurowert der im EBM-Katalog aufgeführten Gebührenpositionen zur MRT-Untersuchung des Oberbauches/Abdomens (GOP 34440 oder 34441), der internistischen Grundpauschale für das 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 13211) sowie der radiologischen Konsiliarpauschale für das 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 24211). Nach der jeweiligen Addition der bildgebenden Verfahren mit der oder den Grundpauschale/n ergibt sich eine Spanne zwischen 36,88 Euro und 149,87 Euro. Da diese Leistung zu Beginn der Therapie anfällt (erstes Behandlungsjahr n=1) und anschließend einmal jährlich durchgeführt werden soll (Folgejahre n=1) wird von einmal jährlich anfallenden Kosten pro Patient und Jahr ausgegangen [1, 22].

Das Anlegen eines Shunts wird ambulant durchgeführt. Dafür können gemäß § 115b SGB V Anlage 1 (Katalog ambulant durchgeführter Operationen und sonstiger stationersetzender Eingriffe) folgende OPS-Codes zugrunde gelegt werden: 5-392.0 für die Erstanlage eines arteriovenösen Shunts und gegebenenfalls 5-394.6 für die Revision einer Blutgefäßoperation: Verschluss eines arteriovenösen Shunts (hier nicht betrachtet) [24]. Somit können jeweils folgende EBM-Ziffern abgerechnet werden: GOP 31203 Eingriff am Gefäßsystem der Kategorie K3; GOP 31505 postoperative Überwachung; GOP 31632 postoperative Behandlung durch den Nachbehandler sowie GOP 31823 Anästhesie und/oder Narkose. Nach Addition der aktuellen Eurowerte der aufgeführten Gebührenpositionen ergeben sich für die jeweilige Operation – für den Ansatz eines Shunts – Kosten in Höhe von 519,13 Euro [22, 24]. Ein solcher Eingriff ist bei etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten mit HoFH relevant.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lomitapid (Lojuxta®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Minimalwert)		
		<i>Sonographische Untersuchung des Abdomens</i> (im Rahmen der Sono-Elastographie) GOP 33042	16,13 €	935,54 € - 1.258,14 €
		<i>Grundpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der Sono-Elastographie) GOP 13211	20,75 €	1.203,50 € - 1.618,50 €
		<i>Summe</i>	36,88 €	2.139,04 € - 2.876,64 €
		Überwachung im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung (Maximalwert)		
		<i>MRT-Untersuchung des Oberbauches/ Abdomens</i> (im Rahmen der MR-Elastographie) GOP 34440 o. 34441	124,60 €	7.226,80 € - 9.718,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		<i>Grundpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der Sono-Elastographie) GOP 13211	20,75 €	1.203,50 € - 1.618,50 €
		<i>Radiologische Konsiliarpauschale</i> (6.-vollendetes 59. Lebensjahr) (im Rahmen der MR-Elastographie) GOP 24211	4,52 €	262,16 € - 352,56 €
		<i>Summe</i>	149,87 €	8.692,46 € - 11.689,86
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>				
Simvastatin (Simvahexal®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Colestyramin (Quantalan® zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Colesevelam (Cholestagel®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Ezetimib (Ezetrol®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy®)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ezetimib/ Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
Ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Ansetzen eines Shunts (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	519,13 €	3.114,78 € - 6.229,56 € <sup>1</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>				
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Ansetzen eines Shunts (AOP-OPS 5-392.0) GOP 31203 GOP 31505 GOP 31632 GOP 31823	519,13 €	3.114,78 € - 6.229,56 € <sup>2</sup>
<b>Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)<sup>2</sup></b>				
Simvastatin (Simvahexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Colestyramin (Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Ezetimib/Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Ezetimib/Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	keine	0 €	0 €

<sup>1)</sup> Annahme, dass bei 10 bis 15 Prozent der Patienten der Ansatz eines Shunts notwendig wird.

<sup>2)</sup> Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lomitapid (Lojuxta <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	342.745,03 € - 342.858,02 €	19.879.212 € - 26.742.926 €
<b>Maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)</b>			
Simvastatin (Simvahexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	81,03 €	4.700 € - 6.320 €
Colestyramin (Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	219,95 € - 1.319,69 €	12.757 € - 102.936 €
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 2.345,49 € - 2.736,41 €	Monotherapie 136.038 € - 213.440 €
		Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 1.563,66 € - 2.345,49 €	Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 90.692 € - 182.948 €
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	637,69 €	36.986 € - 49.740 €
Ezetimib/ Simvastatin (Inegy <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	770,33 €	44.679 € - 60.086 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Ezetimib/ Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	813,95 €	47.209 € - 63.488 €
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	118,37 € - 173,23 €	6.865 € - 13.512 €
<b>Spanne mLLT<sup>2</sup></b>	<b>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH): Patienten mit Intoleranz (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + 10/80 mg Ezetimib/ Atorvastatin (Maximum)</b>	<b>0 € - 3.159,44 €</b>	<b>0 € - 246.436 €</b>
<b>Ggf. nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>			
ggf. LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	23.516,13 € - 119.093,69 €	1.336.941 € - 9.255.045 €
<b>Summe zbA Lomitapid + mLLT</b>			
Lomitapid (Lojuxta <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	342.745,03 € - 342.858,02 €	19.879.212 € - 26.742.926 €
<b>Spanne mLLT<sup>2</sup></b>	<b>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH): Patienten mit Intoleranz (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + 10/80 mg Ezetimib/ Atorvastatin (Maximum)</b>	<b>0 € - 3.159,44 €</b>	<b>0 € - 246.436 €</b>
<b>Summe</b>		<b>342.745,03 € - 346.017,46 €</b>	<b>19.879.212 € - 26.989.362 €</b>
<b>Summe zbA Lomitapid + mLLT + LDL-Apherese</b>			
Lomitapid (Lojuxta <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	342.745,03 € - 342.858,02 €	19.879.212 € - 26.742.926 €
<b>Spanne mLLT<sup>2</sup></b>	<b>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer</b>	<b>0 € - 3.159,44 €</b>	<b>0 € - 246.436 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
	Hypercholesterinämie (HoFH): Patienten mit Intoleranz (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + 10/80 mg Ezetimib/ Atorvastatin (Maximum)		
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	23.516,13 € - 119.093,69 €	1.336.941 € - 9.255.045 €
<b>Summe</b>		<b>366.261,16 € - 465.111,15 €</b>	<b>21.216.153 € - 36.244.407 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Nicht-medikamentöse lipidsenkende Therapie</b>			
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	23.516,13 € - 119.093,69 €	1.336.941 € - 9.255.045 €
<b>Ggf. maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös)<sup>3</sup></b>			
Simvastatin (Simvahexal <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	81,03 € - 131,25 €	4.700 € - 10.238 €
Colestyramin (Quantalan <sup>®</sup> zuckerfrei)	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	219,95 € - 1.319,69 €	12.757 € - 102.936 €
Colesevelam (Cholestagel <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	Monotherapie: 2.345,49 € - 2.736,41 €	Monotherapie 136.038 € - 213.440 €
		Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 1.563,66 € - 2.345,49 €	Kombinations- therapie <sup>1</sup> : 90.692 € - 182.948 €
Ezetimib (Ezetrol <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	637,69 €	36.986 € - 49.740 €
Simvastatin/Ezetimib (Inegy <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	770,33 €	44.679 € - 60.086 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Ezetimib/ Atorvastatin (Atozet <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	813,95 €	47.209 € - 63.488 €
Gemfibrozil (Gevilon <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	118,37 € - 173,23 €	6.865 € - 13.512 €
<b>Spanne mLLT<sup>2</sup></b>	<b>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH): Patienten mit Intoleranz (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + 10/80 mg Ezetimib/ Atorvastatin (Maximum)</b>	<b>0 € - 3.159,44 €</b>	<b>0 € - 246.436 €</b>
<b>Summe zVT LDL-Apherese ± mLLT</b>			
LDL-Apherese	Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH)	23.516,13 € - 119.093,69 €	1.336.941 € - 9.255.045 €
<b>Spanne mLLT<sup>2</sup></b>	<b>Erwachsene Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH): Patienten mit Intoleranz (Minimum) – 3,75 g Colesevelam + 10/80 mg Ezetimib/ Atorvastatin (Maximum)</b>	<b>0 € - 3.159,44 €</b>	<b>0 € - 246.436 €</b>
<b>Summe</b>		<b>23.516,13 € - 122.253,13 €</b>	<b>1.336.941 € - 9.501.481 €</b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; zBA: zu bewertendes Arzneimittel</p> <p><sup>1)</sup> Dosierung von Colesevelam (Cholestagel<sup>®</sup>) in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib.</p> <p><sup>2)</sup> Eine maximal tolerierte lipidsenkende medikamentöse Therapie (mLLT) kann bei vollständiger Intoleranz auch gar keine Medikamente bedeuten. Daher ergibt sich die Spanne zur maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie aus den Jahrestherapiekosten von Patienten mit vollständiger Intoleranz (Minimum 0 €) bis 3,75 g + 10 mg/80 mg Ezetimib/Atorvastatin (Maximum) [16].</p> <p><sup>3)</sup> Es wird nur die zVT für die Patientenpopulation 1 (Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind) dargestellt, da die Patientenpopulation 2 klinisch nicht relevant ist und null Patienten beträgt. Dennoch ist deren zVT als maximal tolerierte lipidsenkende Therapie (medikamentös) hier abgebildet.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ausgehend von den vorangegangenen Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 wurde eine GKV-Zielpopulation von 58 bis 78 erwachsenen HoFH-Patienten hergeleitet.

Kontraindikationen für die Behandlung mit Lomitapid sind Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber sowie Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten [1]. Weiterhin dürfen Patienten mit signifikanter oder chronischer Darmerkrankung, wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption, nicht mit Lomitapid behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken Cyp3A-Hemmern ist ebenfalls kontraindiziert. Es gibt keine Untersuchungen zu HoFH-Patienten mit diesen Kontraindikationen, doch auch auf Grund der geringen Patientenanzahl von 58 bis 78 GKV-versicherten HoFH-Patienten ist dieser vermutlich äußerst geringe Anteil an Patienten zu vernachlässigen.

In der Zulassungsstudie AEGR-733-005/UP1002 haben vier der 29 Patienten die Studie infolge von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Zwei Patienten brachen die Studie auf Grund von Diarrhö und die anderen zwei auf Grund von Kopfschmerzen ab. Dies entspricht einer Therapieabbruchrate von 14 %, wobei die Kopfschmerzen nicht auf die Lomitapid-Behandlung zurückzuführen waren. Geht man von einer vergleichbar hohen Abbruchrate in der klinischen Praxis aus, dann würde sich die GKV-Zielpopulation um 14 % von 58 bis 78 auf eine Spanne von 50 bis 67 Patienten reduzieren.

Es gibt keine Therapiealternative für die bereits maximal lipidsenkend behandelten erwachsenen HoFH-Patienten. Daher sind Therapiepräferenzen nicht relevant. Generell liegt mit Lomitapid aber eine effektive, orale Therapie vor, die der invasiven, zeitaufwendigen LDL-Apherese womöglich bevorzugt werden würde. Doch Patienten mit HoFH werden generell maximal behandelt und somit ist zu erwarten, dass Lomitapid ergänzend zur LDL-Apherese eingesetzt wird und Therapiepräferenzen daher keinen messbaren Einfluss auf die Versorgungsanteile haben werden.

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht erforderlich, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt. Die Versorgung von HoFH-Patienten erfolgt regulär im ambulanten Sektor und hierbei häufig in spezialisierten Apherese-Zentren. Diese sind in Deutschland weit verbreitet und daher für den Großteil der Patienten verfügbar.

Generell sind die Versorgungsanteile von Lomitapid nur schwer abschätzbar. Es liegt eine sehr geringe Patientenzielpopulation vor und es ist wahrscheinlich, dass Lomitapid bei Markteinführung nicht gleich der gesamten GKV-Zielpopulation verordnet wird, sondern dass es eine schrittweise Erhöhung der Marktdurchdringung während eines Zeitraums von möglicherweise drei Jahren geben wird. Hierbei könnte geschätzt werden, dass Lomitapid im ersten Jahr eine Marktpenetration von 25 %, im zweiten Jahr von 50 %, und im dritten Jahr das Maximum von 75 % erreichen wird (vorausgesetzt, dass in der Zwischenzeit kein anderes Präparat zur Behandlung von HoFH in Deutschland zugelassen und vermarktet wird). Gemessen an diesen Annahmen wäre, ausgehend von einer Zielpopulation von 50 – 67 Patienten, in Jahr 1 von einer GKV-Zielpopulation von circa 13 bis 17 Patienten, in Jahr 2 von circa 25 bis 34 Patienten, und im Jahr 3 von 38 bis 50 Patienten auszugehen (Tabelle 3-19). Diese Patientenzahlen sind aber mit großer Unsicherheit behaftet und können sowohl über- als auch unterschätzt sein.

Tabelle 3-19: Geschätzter Versorgungsanteil von Lomitapid in den ersten drei Jahren nach Marktwiedereinführung in Deutschland

Bezeichnung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	Jahre nach Marktwiedereinführung (Jahr)		
	1 (2016)	2 (2017)	3 (2018)
GKV-Versicherte, erwachsene HoFH-Patienten	58 – 78	58 – 78	58 – 78
GKV-Versicherte, erwachsene HoFH-Patienten, abzgl. einer geschätzten Therapieabbruchrate von 14 %	50 – 67	50 – 67	50 – 67
Geschätzter Versorgungsanteil für Lomitapid	25 %	50 %	75 %
Geschätzte Anzahl GKV-Versicherter, erwachsener HoFH-Patienten, die voraussichtlich mit Lomitapid behandelt werden	13 – 17	25 – 34	38 – 50

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Berücksichtigt man die zu erwartenden Therapieabbruchrate von 14 % bei der Bemessung der GKV-Zielpopulation, so reduziert sich diese von anfänglich geschätzten 58 bis 78 Patienten auf 50 bis 67 HoFH-Patienten, die für eine Lomitapid Therapie zu Lasten der GKV in Frage kommen. Berücksichtigt man des Weiteren, dass von einer schrittweisen Marktpenetration über die Dauer von drei Jahren auszugehen ist, so wäre in Jahr 1 (nach Wiedereinführung) von einer GKV Zielpopulation von ca. 13 bis 17 Patienten, in Jahr 2 von ca. 25 bis 34

Patienten, und im Jahr 3 von 38 bis 50 Patienten auszugehen. Dies würde im Vergleich zu der Maximalkostenabschätzung (die in Tabelle 3-18 dargestellt ist) zu niedrigeren GKV-Jahrestherapiekosten in den ersten Jahren führen. Diese sind in der unten dargestellten Tabelle angegeben.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten (insgesamt) für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit von den zu erwartenden Versorgungsanteilen

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahr seit Marktwieder- einführung<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Lomitapid (in Kombination mit mLLT1 mit oder ohne LDL-Apherese)	Jahr 1 (ohne Apherese)	13 – 17	4.455.685,39 € - 5.882.296,82 €
	Jahr 1 (mit Apherese) <sup>2</sup>	13 – 17	4.755.165,52 € - 7.899.621,73 €
	Jahr 2 (ohne Apherese)	25 – 34	8.568.625,75 € - 11.764.593,64 €
	Jahr 2 (mit Apherese) <sup>2</sup>	25 – 34	9.145.108,14 € - 15.798.724,33 €
	Jahr 3 (ohne Apherese)	38 – 50	13.024.311,14 € - 17.300.873,00 €
	Jahr 3 (mit Apherese) <sup>2</sup>	38 – 50	13.900.273,66 € - 23.233.754,04 €
<sup>1)</sup> Die Kostenangaben in Spalte 2 sind für Lomitapid begleitend mit mLLT dargestellt.			
<sup>2)</sup> Die Kosten für einen Shunt bei 10 – 15 % der Patienten werden berücksichtigt.			

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.5 stützen sich auf die folgenden Quellen:

- SmPC oder Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie,
- Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [Stand: 17.07.2014],
- Information der Fresenius Medical Care zur therapeutischen Apherese mit DALI® [Stand: 2005],
- Veröffentlichung von Julius et al. zur aktuellen Situation der LDL-Apherese in Sachsen [Stand: 2013]
- Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung zu Lomitapid [Stand: 05.06.2014],
- Rahmenvorgaben des GKV-Spitzenverbandes und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 84 Abs. 7 SGB V [Stand: 26.09.2014],

- Studienbericht der Aegerion Pharmaceutical Inc. (AEGR-733-005),
- Beschluss zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Lomitapid [Stand: 05.06.2014],
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [Stand: 01.05.2015],
- Verträge zur Abgeltung von Sachkosten im Zusammenhang mit der LDL-Apherese,
- Aktueller EBM-Katalog (EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Stand:27.04.2015],
- Aktueller Fallpauschalen-Katalog des InEK [Stand: 23.09.2014] und
- Anlage 1 zum Vertrag nach § 115b Abs. 1 SGB V: Katalog ambulant durchführbarer Operationen und sonstiger stationersetzender Eingriffe gemäß § 115b SGB V im Krankenhaus [Stand: 19.01.2015].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Stand: März 2015)
2. Genzyme (2004): Cholestagel® 625 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2014 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. MSD (2002): Ezetrol® 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 04/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Pfizer (1984): Gevilon®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. MSD (2004): Inegy®; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Hexal AG (2002): SimvaHEXAL® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 09/2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MSD (2014): Atozet® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2015 [Zugriff: 11.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol-Meyers Squibb (1996): Quantalan® zuckerfrei; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 12.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 06.03.2015 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL\\_2014-12-18\\_iK-2015-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-985/MVV-RL_2014-12-18_iK-2015-03-06.pdf).
10. Fresenius Medical Care (2005): Therapeutische Apherese Dali® Direkte Adsorption von Lipoproteinen. [Zugriff: 17.11.2014]. URL: [https://www.fresenius.de/documents/DALI\\_Broschuere\\_deutsch.pdf](https://www.fresenius.de/documents/DALI_Broschuere_deutsch.pdf).
11. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR (2013): Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atherosclerosis Supplements*; 14:51-5.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid. Stand: 05.06.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2834/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_TrG.pdf).
13. GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung (2014): Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2015. Stand: 26.09.2014 [Zugriff: 10.10.2014]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf).
14. AbZ Pharma (2014): Pravastatin AbZ 10 mg/ 20mg/ 40 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 09.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Aegerion Pharmaceuticals (2011): Clinical Study Report: Protocol UP 1001: Lomitapide (BMS-201038, AEGR-733); A Phase II Open Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability and Efficacy of Microsomal Triglyceride

- Transfer Protein (MTP) Inhibitor BMS-201038 in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid. Stand: 05.06.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf).
  17. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg, AOK Hamburg, Innungskrankenkasse Hamburg, Landesverband NORD der Betriebskrankenkassen, See-Krankenkasse (Knappschaft) (1998): Vereinbarung zur Vergütung ärztlicher Leistungen und Kostenerstattung bei LDL-Apheresen. Stand: 01.01.2000 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: <http://www.kvvh.net/media/public/db/media/1/2012/01/371/ldl-apherese.pdf>.
  18. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (2014): Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen. Stand: 14.01.2014 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: <http://www.kvn.de/praxis/abrechnung/binarywriterservlet?imgUid=a2c40f15-1fb1-f041-de0d-4515b8ff6bcb&uBasVariant=11111111-1111-1111-1111-111111111111>.
  19. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2015): Übersicht der Symbolnummern und weitere Einzelleistungen. Stand: 01.01.2015 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: [https://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht\\_symbolnummern.pdf](https://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf).
  20. Kassenärztliche Vereinigung Bayern, Ersatzkassen (2013): Vereinbarung zur Abgeltung von Sachkosten, u.a. im Zusammenhang mit ambulanten Operationen. Stand: 01.01.2013 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: nicht mehr öffentlich.
  21. Kassenärztliche Vereinigung Bayern, AOK Bayern (2013): Vereinbarung zur Abgeltung von Sachkosten, u.a. im Zusammenhang mit ambulanten Operationen. Stand: 01.01.2013 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/vereinbar\\_abgelt\\_sa\\_chko\\_ambop\\_kv\\_b\\_01\\_01\\_2013.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/vereinbar_abgelt_sa_chko_ambop_kv_b_01_01_2013.pdf).
  22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2015). Stand: 27.04.2015 [Zugriff: 20.01.2015]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf).
  23. InEK GmbH (2014): Fallpauschalen-Katalog 2015. Stand: 23.09.2014 [Zugriff: 17.10.2014]. URL: [http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System\\_2015/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog\\_2015](http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2015).
  24. GKV-Spitzenverband, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): Anlage 1 zum Vertrag nach § 115b Abs. 1 SGB V: Katalog ambulant durchgeführter Operationen und sonstiger stationärsersetzender Eingriffe gemäß § 115b SGB V im Krankenhaus. Stand: 19.01.2015 [Zugriff: URL: [http://www.kbv.de/media/sp/AOP\\_Vertrag\\_Anlage\\_1.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/AOP_Vertrag_Anlage_1.pdf)].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Folgenden sind die Anforderungen dargestellt, die gemäß EPAR-Produktinformation (SmPC) des zu bewertenden Arzneimittels Lomitapid zu beachten sind, um eine qualitätsgesicherte Anwendung zu gewährleisten [1].

#### **Diagnostik, Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

##### ***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.

Aegerion Pharmaceuticals stellt vor Inverkehrbringen Fortbildungsmaterialien bereit, die sich an alle Ärzte richten, die Lomitapid voraussichtlich verschreiben/anwenden werden (im Folgenden als Verschreiber bezeichnet).

Der Leitfaden für die Verschreibung umfasst folgende Informationen zur Patientenauswahl:

- Lomitapid ist nur zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit HoFH angezeigt;
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht erwiesen;
- Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden;
- Dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und Frauen im gebärfähigen Alter vor Einleitung der Behandlung nicht schwanger sein dürfen und eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

***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. Ein Hepatologe sollte zur Überwachung der Leberfunktionswerte hinzugezogen werden.

Weiterhin erhalten die betroffenen Ärzte Fortbildungsmaterial, das Informationen zu folgenden Themen enthält (s. Informationen zum Risk-Management-Plan, Risikominimierung, Abschnitt 3.4.4):

- Gastrointestinale Effekte
- Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung
- Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Wechselwirkungen des Arzneimittels

Darüber hinaus wird umfassendes Schulungsmaterial für die Patienten zur Verfügung gestellt (s. auch Abschnitt 3.4.2). Allen Patienten werden zu Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine Kopie der Patientenbroschüre und der Patientenpass ausgehändigt. Die Patienten werden über die Notwendigkeit, den Patientenpass bei sich zu tragen und allen behandelnden Ärzten vorzulegen, aufgeklärt.

**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) [1] 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 (z. B. Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol, Voriconazol oder Posaconazol; Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin; Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide wie Telithromycin; HIV-Protease-Hemmer; die Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil sowie das Antiarrhythmikum Dronedaron).

- Schwangerschaft.

## **Infrastruktur und Behandlungsdauer**

### ***Dosierung***

Die empfohlene Anfangsdosis von Lomitapid beträgt 5 mg einmal täglich. Nach zwei Wochen kann die Dosis bei einer akzeptablen Sicherheit und Verträglichkeit auf 10 mg und danach in Mindestabständen von vier Wochen auf 20 mg, 40 mg und die Höchstdosis von 60 mg erhöht werden. Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, um die Inzidenz und Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Aminotransferasen zu minimieren.

Das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lomitapid werden durch die Einhaltung einer fettarmen Diät reduziert. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine Diät beginnen, bei der weniger als 20 % der Energie aus Fett stammen, und diese Diät während der Behandlung fortsetzen. Es sollte eine Diätberatung stattfinden.

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 mit einer Dosis von 5 mg sollten bei 5 mg bleiben. Eine vorsichtige Titrierung kann danach gemäß dem LDL-C-Ansprechen und der Sicherheit/Verträglichkeit in Erwägung gezogen werden. Nach Absetzen von Atorvastatin sollte die Dosis von Lomitapid gemäß dem LDL-C-Ansprechen und der Sicherheit/Verträglichkeit auftitriert werden. Bei Patienten mit einer stabilen Erhaltungsdosis von Lomitapid, die einen anderen schwachen CYP3A4-Hemmer erhalten, ist ein zeitlicher Abstand von 12 Stunden zwischen den Arzneimitteldosen (von Lomitapid und dem schwachen CYP3A4-Hemmer) einzuhalten. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Höchstdosis von Lomitapid gemäß dem gewünschten LDL-C-Ansprechen zu begrenzen. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn mehr als ein schwacher CYP3A4-Hemmer zusammen mit Lomitapid gegeben wird.

### ***Ältere Patienten***

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Lomitapid bei Patienten über 65 Jahren vor. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten. Da das empfohlene Dosierungsschema beinhaltet, mit der niedrigsten Dosis zu beginnen und die Dosis vorsichtig gemäß der individuellen Verträglichkeit des Patienten zu erhöhen, wird aber keine Dosisanpassung bei älteren Patienten empfohlen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Lomitapid ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber, einschließlich Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten, kontraindiziert. Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Child Pugh A) sollten eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschreiten.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte eine Dosis von 40 mg pro Tag nicht überschritten werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid bei Kindern im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen; daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Lomitapid ist eine Hartkapsel zum Einnehmen. Die Anwendung zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Lomitapid sollte auf nüchternen Magen mindestens zwei Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden, da der Fettgehalt einer kurz zuvor eingenommenen Mahlzeit die gastrointestinale Verträglichkeit nachteilig beeinflussen kann.

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

#### *Überwachung der Leberfunktionswerte*

Lomitapid kann zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sowie zu Steatosis hepatis (Anstiege des Fettgehalts der Leber) führen. Die Erhöhungen der Aminotransferasen wurden in einer Phase III-Studie mittels Reduktion der Lomitapid-Dosis und Unterbrechung der Behandlung erfolgreich behandelt. Inwieweit aber eine Lomitapid-assoziierte Steatosis hepatis die Erhöhungen der Aminotransferasen fördert, ist unbekannt. Obwohl bei der Anwendung von Lomitapid keine Fälle von hepatischer Dysfunktion (erhöhte Aminotransferasen zusammen mit einem Anstieg der Bilirubin-Werte oder der *International Normalised Ratio* (INR)) oder Leberversagen berichtet wurden, bestehen Bedenken, dass Lomitapid eine Steatohepatitis induzieren könnte, die im Verlauf mehrerer Jahre zu einer Leberzirrhose fortschreiten könnte. Klinische Daten deuten allerdings darauf hin, dass die Fetтанreicherung der Leber nach Absetzen der Behandlung mit Lomitapid reversibel ist. Es ist jedoch nicht bekannt, ob histologische Folgeschäden zurückbleiben, insbesondere nach Langzeitanwendung.

Daher sollten vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid die Werte für ALT, AST, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (Gamma-GT) und Serumalbumin gemessen werden. Das Arzneimittel ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber und Patienten mit ungeklärten fortbestehenden anomalen Leberfunktionswerten kontraindiziert. Wenn die Ausgangsleberwerte Anomalien

zeigen, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit dem Arzneimittel erst einzuleiten, nachdem eine angemessene Untersuchung durch einen Hepatologen durchgeführt wurde und die abnormalen Ausgangswerte geklärt wurden oder sich zurückgebildet haben.

Es wurden Erhöhungen der Aminotransferasen (ALT und/oder AST) mit Lomitapid assoziiert. Es kam zu keinen gleichzeitigen oder nachfolgenden klinisch bedeutenden Erhöhungen der Serumbilirubinwerte, der INR oder der alkalischen Phosphatase. Veränderungen der Leberenzymwerte wurden zumeist während der Dosiserhöhung festgestellt, können aber auch zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Therapie auftreten. Daher sollten während des ersten Jahres vor jeder Dosiserhöhung oder monatlich, je nachdem, was zuerst eintritt, Leberuntersuchungen durchgeführt werden (mindestens ALT und AST). Nach dem ersten 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.

### ***Überwachung in Hinblick auf Nachweise einer progressiven Lebererkrankung***

Ein reguläres Screening zur Feststellung einer Steatohepatitis/Fibrose sollte unter Verwendung der folgenden Bildgebungsverfahren und Biomarkermessungen vor Behandlungsbeginn sowie einmal jährlich durchgeführt werden:

- Bildgebungsverfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, z. B. Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) oder Magnetresonanz-Elastografie (MR-Elastografie).
- Gamma-GT und Serumalbumin zum Nachweis einer möglichen Leberschädigung.
- Mindestens ein Marker aus jeder der folgenden Kategorien:
  - hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Blutkörperchensenkungsrate (BKS), Fragment des CK 18, NashTest (Leberentzündung);
  - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel, Fibrometer, AST/ALT-Quotient, Fib-4-Score, Fibrotest (Leberfibrose).

Die Durchführung und Interpretation dieser Tests sollten in Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und dem Hepatologen erfolgen. Bei Patienten mit Ergebnissen, die auf das Vorliegen einer Steatohepatitis oder Fibrose hindeuten, sollte eine Leberbiopsie in Erwägung gezogen werden. Wenn ein Patient eine bioptisch nachgewiesene Steatohepatitis oder Fibrose aufweist, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu beurteilt und die Behandlung, falls erforderlich, abgebrochen werden.

### Spezielle Notfallmaßnahmen und Therapieabbruch

Sofern erhöhte hepatische Aminotransferasen vorliegen, sollte eine Dosisänderung vorgenommen werden.

- Erhöhungen von ALT oder AST  $\geq 3x$  ULN (um größer gleich das Dreifache) und  $< 5x$  ULN (weniger als das Fünffache) der oberen Normalwertgrenze:
  - Die Erhöhung sollte mit einer erneuten Messung innerhalb einer Woche bestätigt werden.
  - Bei Bestätigung sollte die Dosis gesenkt und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR).
  - Die Untersuchungen sollten wöchentlich wiederholt und die Behandlung unterbrochen werden, wenn Zeichen einer anomalen Leberfunktion auftreten (Anstiege der Bilirubinwerte oder der INR), die Aminotransferasespiegel auf über  $5x$  ULN ansteigen oder die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa vier Wochen nicht auf unter  $3x$  ULN fallen. Patienten mit persistierenden Erhöhungen der Aminotransferasewerte von  $> 3x$  ULN sollten zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden.
  - Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lomitapid nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf  $< 3x$  ULN sollte eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.
- Erhöhung von ALT oder AST  $\geq 5x$  ULN (um größer gleich das Fünffache) der oberen Normalwertgrenze:
  - Die Behandlung sollte unterbrochen und zusätzliche Leberuntersuchungen durchgeführt werden, wenn diese nicht bereits stattgefunden haben (wie alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin und INR). Wenn die Aminotransferasespiegel innerhalb von etwa vier Wochen nicht auf unter  $3x$  ULN fallen, sollte der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden.
  - Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lomitapid nach Rückbildung der Aminotransferasespiegel auf  $< 3x$  ULN sollte die Dosis gesenkt und häufiger Leberuntersuchungen durchgeführt werden.

Wenn die Erhöhungen der Aminotransferasen mit klinischen Symptomen einer Leberschädigung (wie Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fieber, Gelbsucht, Lethargie, grippeartige Symptome), Anstieg der Bilirubinwerte auf  $\geq 2x$  ULN oder einer aktiven Lebererkrankung einhergehen oder eine bioptisch nachgewiesene Steatohepatitis

oder Fibrose vorliegt, sollte die Behandlung mit Lomitapid abgebrochen und der Patient zur weiteren Untersuchung an einen Hepatologen überwiesen werden.

Eine erneute Einleitung der Therapie kann in Erwägung gezogen werden, wenn angenommen wird, dass der Nutzen gegenüber den Risiken, die mit einer potenziellen Lebererkrankung assoziiert sind, überwiegt.

## **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln**

### ***CYP3A4-Hemmer***

Lomitapid ist offenbar ein empfindliches CYP3A4-Substrat. CYP3A4-Hemmer erhöhen die Lomitapid-Exposition, wobei starke Hemmer die Exposition um etwa das 27-fache erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken oder starken CYP3A4-Hemmern zusammen mit Lomitapid ist kontraindiziert. Wenn eine Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol oder Posaconazol), dem Antiarrhythmikum Dronedaron, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin oder Clarithromycin), Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide (wie Telithromycin), HIV-Protease-Hemmern oder den Kalziumkanalblockern Diltiazem und Verapamil nicht vermeidbar ist, sollte über die Dauer einer solchen Behandlung die Anwendung von Lomitapid unterbrochen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Lomitapid ist kontraindiziert. Wenn eine Behandlung mit Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol oder Posaconazol), dem Antiarrhythmikum Dronedaron, Makrolidantibiotika (wie Erythromycin oder Clarithromycin), Antibiotika aus der Gruppe der Ketolide (wie Telithromycin), HIV-Protease-Hemmern oder den Kalziumkanalblockern Diltiazem und Verapamil nicht vermeidbar ist, sollte über die Dauer einer solchen Behandlung die Anwendung von Lomitapid unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Grapefruitsaft ist ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer. Es ist zu erwarten, dass er die Lomitapid-Exposition wesentlich erhöht. Patienten, die Lomitapid einnehmen, sollten den Konsum von Grapefruitsaft vermeiden. Bei der Anwendung zusammen mit Atorvastatin sollte die Dosis von Lomitapid entweder in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden eingenommen werden oder um die Hälfte reduziert werden. Die Dosis von Lomitapid sollte in einem zeitlichen Abstand von 12 Stunden zu einem anderen gleichzeitig angewendeten schwachen CYP3A4-Hemmer eingenommen werden. Beispiele schwacher CYP3A4-Hemmer sind: Alprazolam, Amiodaron, Amlodipin, Atorvastatin, Azithromycin, Bicalutamid, Cilostazol, Cimetidin, Ciclosporin, Clotrimazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Fosaprepitant, Ginkgo, Gelbwurzel, Isoniazid, Ivacaftor, Lacidipin, Lapatinib, Linagliptin, Nilotinib, östrogenhaltige orale Kontrazeptiva, Pazopanib, Pfefferminzöl, Propiverin, Ranitidin, Ranolazin, Roxithromycin, Pomeranzen, Tacrolimus, Ticagrelor und Tolvaptan. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Verschreibende Ärzte sollten die Verschreibungsinformationen der Arzneimittel, die gleichzeitig mit Lomitapid angewendet werden sollen, auf potenzielle CYP3A4-vermittelte Wechselwirkungen überprüfen.

Die Wirkung einer Anwendung von mehr als einem schwachen CYP3A4-Hemmer wurde nicht untersucht. Aber es ist zu erwarten, dass die Wirkung auf die Lomitapid-Exposition größer ist als bei der gleichzeitigen Anwendung eines einzelnen CYP3A4-Hemmers zusammen mit Lomitapid.

### ***CYP3A4-Induktoren***

Bei Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wird erwartet, dass sie die Rate und das Ausmaß der Metabolisierung von Lomitapid erhöhen. Folglich würde dies die Wirkung von Lomitapid senken. Jeglicher Einfluss auf die Wirksamkeit ist wahrscheinlich variabel.

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren (d. h. Aminoglutethimid, Nafcillin, nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, Pioglitazon, Johanniskraut, Glukokortikoide, Modafinil und Phenytoin) zusammen mit Lomitapid sollte die Möglichkeit einer Wechselwirkung, welche die Wirksamkeit beeinträchtigt, berücksichtigt werden. Es wird empfohlen, während derartiger gleichzeitiger Anwendungen häufiger LDL-C-Beurteilungen durchzuführen und eine Erhöhung der Dosis von Lomitapid in Erwägung zu ziehen, um ein Aufrechterhalten des gewünschten Wirksamkeitsniveaus sicherzustellen, wenn der CYP3A4-Induktor chronisch angewendet werden soll.

### ***HMG-CoA-Reduktasehemmer („Statine“)***

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Statinen. Patienten, die Lomitapid zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten auf unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung hoher Statin-Dosen assoziiert sind, überwacht werden. Statine führen gelegentlich zu Myopathie. In seltenen Fällen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie und kann einen tödlichen Ausgang haben. Alle Patienten, die Lomitapid zusätzlich zu einem Statin erhalten, sollten über das potenziell erhöhte Risiko einer Myopathie aufgeklärt werden und aufgefordert werden, ungeklärte Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Simvastatin 40 mg angewendet wurde, erhöhten sich die AUC- und C<sub>max</sub> -Werte der Simvastatinsäure um 68 % bzw. 57 %. Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Atorvastatin 20 mg angewendet wurde, erhöhten sich die AUC- und C<sub>max</sub> -Werte der Atorvastatinsäure um 52 % bzw. 63 %. Wenn Lomitapid 60 mg im Steady-State vor Rosuvastatin 20 mg angewendet wurde, erhöhte sich die T<sub>max</sub> von Rosuvastatin von 1 auf 4 Stunden, die AUC erhöhte sich um 32 % und die C<sub>max</sub> blieb unverändert. Das Risiko einer Myopathie im Zusammenhang mit Simvastatin ist dosisabhängig. Die Anwendung von Lomitapid ist bei Patienten, die mit hohen Simvastatin-Dosen (> 40 mg) behandelt werden, kontraindiziert.

### ***Gallensäurebinder***

Lomitapid wurde nicht auf Wechselwirkungen mit Gallensäurebindern (Harze wie Colesevelam und Colestyramin) untersucht. Da Gallensäurebinder die Resorption oraler

Arzneimittel beeinflussen können, sollten Gallensäurebinder mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Lomitapid eingenommen werden.

### ***Fenofibrat, Niacin und Ezetimib***

Wenn Lomitapid im Steady-State vor mikronisiertem Fenofibrat 145 mg, Niacin mit verlängerter Freisetzung 1000 mg oder Ezetimib 10 mg angewendet wurde, wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Exposition dieser Arzneimittel beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lomitapid sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

### ***Orale Kontrazeptiva***

Wenn Lomitapid 50 mg im Steady-State zusammen mit östrogenbasierten oralen Kontrazeptiva angewendet wurde, wurden keine klinisch bedeutenden oder statistisch signifikanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik der Bestandteile der oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und 17-Deacetyl-Norgestimat, dem Metaboliten von Norgestimat) beobachtet. Es ist nicht zu erwarten, dass Lomitapid die Wirksamkeit östrogenbasierter oraler Kontrazeptiva direkt beeinflusst. Allerdings können Diarrhö und/oder Erbrechen die Hormonresorption senken. In Fällen protrahierter oder schwerer Diarrhö und/oder Erbrechens über mehr als 2 Tage sollten nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden.

### ***Hepatotoxische Mittel***

Vorsicht ist geboten, wenn Lomitapid mit anderen Arzneimitteln mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial, etwa Isotretinoin, Amiodaron, Acetaminophen (> 4 g/Tag über  $\geq 3$  Tage/Woche), Methotrexat, Tetrazyklinen oder Tamoxifen, angewendet wird. Die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Lomitapid zusammen mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln ist nicht bekannt. Unter Umständen ist eine häufigere Überwachung der Leberwerte erforderlich.

### ***Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ***

Lomitapid erhöht die Plasmakonzentration von Warfarin. Erhöhungen der Dosis von Lomitapid können zu einer supratherapeutischen Antikoagulation und Senkungen der Dosis zu einer subtherapeutischen Antikoagulation führen. Schwierigkeiten, die INR zu kontrollieren, führten bei einem von 5 Patienten, die gleichzeitig Warfarin einnahmen, zu einem frühzeitigen Austritt aus der Phase-III-Studie. Bei Patienten, die Warfarin einnehmen, sollte der INR-Wert regelmäßig überwacht werden, insbesondere nach Änderungen der Dosierung von Lomitapid. Die Warfarin-Dosis sollte der klinischen Indikation entsprechend angepasst werden.

### ***P-gp-Substrate***

Lomitapid hemmt P-gp *in vitro* und kann die Resorption von P-gp-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid zusammen mit P-gp-Substraten (wie Aliskiren, Ambrisentan, Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin, Everolimus, Fexofenadin, Imatinib, Lapatinib, Maraviroc, Nilotinib, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sirolimus, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan oder Topotecan) kann die Resorption der P-gp-Substrate

erhöhen. Eine Senkung der Dosis des P-gp-Substrats sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Lomitapid in Erwägung gezogen werden.

### **Interaktionen mit Lebensmitteln**

#### ***Grapefruitsaft***

Grapefruitsaft ist ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer (s.o.). Es ist zu erwarten, dass er die Lomitapid-Exposition wesentlich erhöht. Patienten, die Lomitapid einnehmen, sollten den Konsum von Grapefruitsaft vermeiden.

#### ***Alkoholkonsum***

Alkohol kann die Fettspiegel in der Leber erhöhen und eine Leberschädigung verursachen oder verschlimmern. In der Phase-III-Studie berichteten 3 von 4 Patienten mit ALT-Erhöhungen von > 5x ULN über Alkoholkonsum, der die im Prüfplan empfohlenen Grenzen überschritt. Der Konsum von Alkohol wird während der Behandlung mit Lomitapid nicht empfohlen.

#### ***Laktose***

Lomitapid enthält Laktose und sollte deshalb nicht bei Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption angewendet werden.

### **Weitere Hinweise zur Anwendung**

#### ***Diät und Nahrungsergänzungsmittel***

Das Auftreten und die Schwere gastrointestinaler Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lomitapid werden durch die Einhaltung einer fettarmen Diät reduziert. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine Diät beginnen, bei der weniger als 20 % der Energie aus Fett stammen, und diese Diät während der Behandlung fortsetzen. Es sollte eine Diätberatung stattfinden.

Die Anwendung zusammen mit Nahrung kann die Exposition gegenüber Lomitapid erhöhen. Lomitapid sollte auf nüchternen Magen mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden, da der Fettgehalt einer kurz zuvor eingenommenen Mahlzeit die gastrointestinale Verträglichkeit nachteilig beeinflussen kann.

Aufgrund seines Wirkmechanismus im Dünndarm kann Lomitapid die Resorption fettlöslicher Nährstoffe senken. 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, die 400 IE Vitamin E, ungefähr 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag enthalten.

### ***Schwangerschaft***

Lomitapid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Es liegen keine zuverlässigen Daten für seine Anwendung bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität aufgezeigt (Teratogenität, Embryotoxizität). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### ***Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter***

Vor Beginn der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter sollte das Nichtbestehen einer Schwangerschaft bestätigt, eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung durchgeführt und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden. Patientinnen, die östrogenbasierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten über den möglichen Verlust der Wirksamkeit durch Diarrhö und/oder Erbrechen aufgeklärt werden. Bis zum Abklingen der Symptome sollten zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewendet werden. Außerdem sind östrogenhaltige orale Kontrazeptiva schwache CYP3A4-Hemmer. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, bei einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen und die Einnahme von Lomitapid zu beenden.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Lomitapid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund des Potenzials für schädliche Wirkungen beruhend auf den Befunden aus tierexperimentellen Studien mit Lomitapid muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Einnahme des Arzneimittels zu unterbrechen ist, wobei die Wichtigkeit der Einnahme des Arzneimittels für die Mutter berücksichtigt werden sollte.

### ***Fertilität***

Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Lomitapid in systemischen Expositionen (AUC) gegeben wurde, die nach Schätzungen 4- bis 5-fach höher als beim Menschen unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis sind, wurden keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität beobachtet.

### ***Überdosierung***

Es gibt keine spezielle Therapie bei einer Überdosierung. Bei Nagetieren wurden orale Einzeldosen von Lomitapid, die  $\geq 600$  Mal höher als die empfohlene Höchstdosis beim Menschen (1 mg/kg) waren, gut vertragen. Die in klinischen Studien bei Probanden angewendete Höchstdosis betrug 200 mg als Einzeldosis. Es traten keine Nebenwirkungen auf.

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Lomitapid kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### ***Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch***

Annex I Ib des EPAR besagt als Bedingungen für die Abgabe und den Gebrauch lediglich, dass Lomitapid ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung ist (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1, 2]. Das Ziel dieser Maßnahme ist es sicherzustellen, dass das Arzneimittel zweckmäßig angewendet wird, indem die ärztliche Verordnungsfähigkeit auf Mediziner beschränkt wird, die über Erfahrungen in der Behandlung schwerer Fettstoffwechselstörungen verfügen. Gemäß des Artikels 71 der Direktive 2011/83/EC ist es lediglich spezialisierten Fachärzten erlaubt, das Arzneimittel zu verschreiben.

#### ***Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***

Darüber hinaus ist Annex I Ic des EPAR zu entnehmen, dass regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen sind [2]. So hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vorzulegen.

#### ***Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

- Auf Grundlage des vom CHMP genehmigten Prüfplans führt der Antragsteller eine klinische Studie mit angemessenen Surrogat-Endpunkten zu den vaskulären Ergebnissen anhand von Bildgebungsverfahren zur Überwachung der vaskulären Funktion sowie der Stabilisierung und/oder Regression der Erkrankung durch.
- Der Abschlussbericht der Studie wird bis zum 31. Dezember 2019 eingereicht.

***Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“***

Da dies eine Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ ist, muss der Inhaber der Genehmigung gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Der Antragsteller führt eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten durch.

***Ziele der Studie***

- Bewertung des Auftretens folgender Ereignisse bei mit Lomitapid behandelten Patienten:
  - hepatische Ereignisse
  - gastrointestinale Ereignisse
  - Dünndarm-, Leber-, Kolorektal- und Pankreastumore
  - Ereignisse im Zusammenhang mit einer Koagulopathie
  - schwere kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse
  - Tod, einschließlich der Todesursache
- Bewertung des Auftretens und der Ergebnisse von Schwangerschaften bei mit Lomitapid behandelten Frauen im gebärfähigen Alter, die sich dazu entschließen, die Schwangerschaft auf Rat eines Teratologen fortzusetzen.
- Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Lomitapid bei der Aufrechterhaltung der Kontrolle der Lipidspiegel im Serum in der klinischen Praxis.
- Bewertung, ob Lomitapid verschreibende Ärzte die Screening- und Überwachungsempfehlungen gemäß den Produktinformationen und den Fortbildungsmaterialien einhalten.

Zum Zeitpunkt der jährlichen Neubeurteilung werden jährliche Berichte eingereicht.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend, es wurde kein Annex IV der aktuellen EPAR-Produktinformation angefertigt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aegerion gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanz-System vorhanden ist, welches unter Berücksichtigung der Verpflichtungen, die sich aus dem EU Risk-Management-Plan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt.

Im folgenden Kapitel wird, basierend auf dem Lomitapid EU-Risk-Management-Plan, ein Überblick über die Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von Lomitapid gegeben.

#### **Maßnahmen zur Risikominimierung**

In der nachfolgenden sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des Risk-Management-Plans, die im EPAR veröffentlicht sind [3], aufgeführt. Ergänzend wurden die Informationen mit einem aktualisierten RMP abgeglichen [4].

Tabelle 3-21: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (SmPC) ausreichend?	Geplante Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Hepatische Effekte (erhöhte Aminotransferasen, Steatosis hepatis)	Nein. Auch wenn dieses Risiko in der vorgeschlagenen SmPC tiefgehend adressiert ist, sind die Effekte der Langzeitbehandlung mit Lomitapid unbekannt. Daher wird der Antragssteller Schulungsmaterial an Verschreiber und Patienten verteilen, um das Verständnis der hepatischen Risiken bei der Behandlung mit Lomitapid zu gewährleisten.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. Beschleunigtes Berichten spezifischer hepatischer Abnormalitäten</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Gastrointestinale Effekte (Nausea, Diarrhö, Gewichtsverlust, verschlechterte Adsorption von fettlöslichen Vitaminen, Abnahme in essentiellen Fettsäuren)	Nein. Das vorgeschlagene Schulungsmaterial für Verschreiber und Patienten wird in einem deutlichen Verständnis der gastrointestinalen Effekten, die durch Lomitapid-Behandlung ausgelöst werden, resultieren.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. Beschleunigtes Berichten spezifische gastrointestinaler Effekte</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Interaktion mit Statinen	Ja.	Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als AESI in PSUR.
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Hepatische Fibrose	Nein. Die hepatischen Effekte der Langzeitbehandlung mit Lomitapid sind unbekannt. Daher wird der Antragssteller Schulungsmaterial an Verschreiber und Patienten verteilen, um das Verständnis der hepatischen Risiken bei der Behandlung mit Lomitapid zu gewährleisten.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. Beschleunigtes Berichten spezifischer hepatischer Abnormalitäten</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Primärer Lebertumor	Ja.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. Beschleunigtes Berichten von Lebertumoren</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Dünndarmtumor	Ja.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> </ol>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (SmPC) ausreichend?	Geplante Aktivitäten
		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Beschleunigtes Berichten von Dünndarmtumoren</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Pankreastumor	Ja.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. Beschleunigtes Berichten von Pankreastumoren</li> <li>3. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Off-Label-Use	Nein. Das vorgeschlagene Schulungsmaterial wird sicherstellen, dass Verschreiber die sachgemäße Verwendung von Lojuxta innerhalb der zugelassenen Indikation – Patienten mit HoFH – verstehen.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Ungeplante Schwangerschaft	Nein. Das Schulungsmaterial für Verschreiber und Patienten wird vorgeschlagen, um das Bewusstsein für den möglichen Verlust der Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva auf Grund von Diarrhö oder Erbrechen und die Notwendigkeit einer weiteren Kontrazeptionsmethode für 7 Tage nach Abklingen der Symptome zu erhöhen.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung als UESI in PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> <li>3. Schwangerschaftsregister</li> </ol>
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung während Schwangerschaft	Nein. Das Schulungsmaterial für Verschreiber und Patienten wird vorgeschlagen, um das Verständnis dafür zu fördern, dass die Anwendung von Lomitapid mit einem Risiko für Teratogenese verbunden sein könnte und daher während Schwangerschaft kontraindiziert ist.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Schwangerschaften im PSUR.</li> <li>2. Schwangerschaftsregister</li> <li>3. Beschleunigtes Berichten von schweren, erblich bedingten Anomalien</li> </ol>
Anwendung in pädiatrischer Population	Ja.	Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von Anwendung bei Kindern.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (SmPC) ausreichend?	Geplante Aktivitäten
Anwendung mit Alkohol	Nein. Alkohol hat das Potential, Leberschäden zu induzieren oder zu verschlimmern und sollte nicht von Patienten, die Lomitapid bekommen, konsumiert werden. Der Antragssteller wird Schulungsmaterial an Verschreiber und Patienten verteilen, um das Verständnis für die hepatischen Risiken mit Lomitapid zu fördern.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Fällen im PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Anwendung bei nicht-kaukasischen Patienten	Ja.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Fällen im PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Bereits vorhandene hepatische Krankheit	Nein. Der Antragsteller wird Schulungsmaterial an Verschreiber und Patienten verteilen, um <ol style="list-style-type: none"> <li>a) das Verständnis für hepatischen Risiken, die mit Lojuxta assoziiert sind, zu fördern und</li> <li>b) herauszustellen, dass Lojuxta in Patienten mit moderater oder schwerer Leberschädigung und solchen mit nicht-erklärbarer, anhaltender abnormaler Leberfunktion kontraindiziert ist.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Fällen im PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Begleitende Anwendung mit potentiell hepatotoxischen Wirkstoffen	Nein. Der Antragsteller wird Schulungsmaterial an Verschreiber und Patienten verteilen, um herauszustellen, dass besondere Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung mit potentiell hepatotoxischen Wirkstoffen geboten ist.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Fällen im PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>
Interaktion mit schwachen CYP3A-Inhibitoren <sup>1</sup>	Ja.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routinemaßnahme im Rahmen der Pharmakovigilanz, einschließlich Prüfung von aufgetretenen Fällen im PSUR.</li> <li>2. LOWER: Beobachtungs-Register von Patienten, die mit Lomitapid behandelt werden.</li> </ol>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (SmPC) ausreichend?	Geplante Aktivitäten
<p>PSUR: <i>Periodic Safety Update Report</i>; UESI: <i>Adverse Events of Special Interest</i>; LOWER: <i>Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry</i>, Verschreiber: alle Ärzte, die Lomitapid voraussichtlich verschreiben/anwenden werden  <sup>1</sup> Im RMP des EPAR waren außerdem zwei Medikamnten-Interaktionsstudien genannt (AEGR-733-024 und AEGR-733-029). Diese Studien sind mittlerweile abgeschlossen und die Ergebnisse hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse im Dossier dargestellt.</p>		

### **Fortbildungsmaterial für Verschreiber/Ärzte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt vor Inverkehrbringen Fortbildungsmaterialien bereit, die sich an alle Ärzte richten, die Lomitapid voraussichtlich verschreiben/anwenden werden.

Das Informationsmaterial wird zugänglich sein für medizinisches Fachpersonal, das potentiell eine Arzneimittelverordnung durchführen kann. Das Informationsmaterial wird zugänglich gemacht über einen persönlichen Postversand, durch die firmeneigene Kundenbetreuung und durch Bereitstellung auf der Firmenwebseite.

Die Fortbildungsmaterialien für Ärzte sollten Folgendes enthalten:

- die Fachinformation,
- den Leitfaden für die Verschreibung,
- Patientenpass und
- Patientenbroschüren.

Vor der Markteinführung in den einzelnen Mitgliedstaaten wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Fortbildungsmaterialien mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Leitfaden für die Verschreibung umfasst Informationen zu folgenden Kernpunkten:

- **Die richtige Patientenauswahl:**
  - Lomitapid ist nur zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit HoFH angezeigt;
  - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lomitapid ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht erwiesen;
  - Die Behandlung mit Lomitapid sollte von einem in der Behandlung von Lipidstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden;

- Dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und Frauen im gebärfähigen Alter vor Einleitung der Behandlung nicht schwanger sein dürfen und eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Weiterhin erhalten die betroffenen Ärzte Fortbildungsmaterial, das Informationen zu folgenden Themen enthält:

- **Gastrointestinale Effekte:**

- Informationen zu Nebenwirkungen, einschließlich Diarrhö, Übelkeit, Flatulenz, Abdominalschmerzen oder abdominale Beschwerden, abdominale Distension, Erbrechen, Dyspepsie, Aufstoßen und verminderter Appetit;
- Gegenanzeigen für die Anwendung bei Patienten mit bekannter signifikanter oder chronischer Darmerkrankung wie einer entzündlichen Darmerkrankung oder Malabsorption;
- Empfehlung, die Dosis von Lomitapid schrittweise zu erhöhen, um die Verträglichkeit des Arzneimittels zu verbessern;
- Empfehlungen an Patienten über:
  - Die Notwendigkeit, eine fettarme Diät einzuhalten (d. h., die Patienten sollten eine Diät einhalten, bei der weniger als 20 % der Energie von Fett stammen);
  - Den Zeitpunkt der Einnahme des Arzneimittels (Lomitapid sollte auf nüchternen Magen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen eingenommen werden);
  - Die Notwendigkeit, täglich Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen (d. h. 400 IE Vitamin E, etwa 200 mg Linolsäure, 110 mg Eicosapentaensäure (EPA), 210 mg Alpha-Linolensäure (ALA) und 80 mg Docosahexaensäure (DHA) pro Tag).

- **Hepatische Ereignisse in Zusammenhang mit erhöhten Aminotransferasen und progressiver Lebererkrankung:**

- Informationen zu Gegenanzeigen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer vorbestehender Beeinträchtigung der Leber/hepatischer Erkrankung, einschließlich jener mit ungeklärten anhaltenden anomalen Leberfunktionswerten;
- Informationen zu klinischen Befunden (d. h. erhöhte Leberenzyme und Steatosis hepatis) bei Patienten, die mit Lomitapid während der Entwicklungsphase behandelt wurden;

- Empfehlung, bei Anwendung von Lomitapid zusammen mit anderen hepatotoxischen Wirkstoffen Vorsicht walten zu lassen und häufigere Überwachungen der Leberwerte in Erwägung zu ziehen;
- Beratung der Patienten zum Risiko bei gleichzeitigem Alkoholkonsum;
- Empfehlung zur Überwachung der Leberfunktion (Messung der Leberenzyme und des Gesamtbilirubins) vor und während der Behandlung mit Lomitapid sowie zu einem Routinescreening zum Nachweis einer Steatohepatitis oder Leberfibrose, einschließlich spezifischer Details zu den Baseline- und Jahres-Screeningtests, wie folgt:
  - Bildgebungsverfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, z. B. Fibroscan, Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) oder Magnetresonanz-Elastografie (MR-Elastografie);
  - Messung von Biomarkern und/oder Scoringmethoden. Dies sollte mindestens einen Marker in jeder der folgenden Kategorien einschließen:
    - Gamma-GT, Albumin im Serum (Leberschädigung);
    - hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP), Blutkörperchensenkungsrate (BKS), Fragment des CK 18, NashTest (Leberentzündung);
    - Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel, Fibrometer, AST/ALT-Quotient, Fib-4-Score, Fibrotest (Leberfibrose).
- **Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter:**
  - Dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und bei Frauen, die schwanger sind oder werden können, kontraindiziert ist. Frauen, die schwanger werden, sollten beraten und an einen Teratologen überwiesen werden;
  - Vor Einleitung der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter:
    - sollte das Nichtbestehen einer Schwangerschaft bestätigt werden;
    - sollte eine angemessene Beratung zu wirksamen Methoden zur Empfängnisverhütung stattfinden und eine wirksame Empfängnisverhütung eingeleitet werden;
  - Warnhinweis zum möglichen Verlust der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva aufgrund von Diarrhö oder Erbrechen und zur Notwendigkeit zusätzlicher Empfängnisverhütung über 7 Tage nach Abklingen der Symptome;

- Frauen sollten ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein.
- **Wechselwirkungen des Arzneimittels:**
  - Informationen zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Statinen, P-gp-Substraten, oralen Kontrazeptiva, Gallensäurebindern und Grapefruitsaft;
  - Wichtigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Fettsäure und fettlöslichen Vitaminen;
  - Die Einhaltung der Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel sollte im Rahmen regelmäßiger Termine überprüft und deren Wichtigkeit betont werden.
- **Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER):**
  - Informationen über das Bestehen und die Wichtigkeit des Registers zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten.
  - Verschreibende Ärzte werden gebeten, alle mit Lomitapid behandelten Patienten in ein weltweites Register aufzunehmen.

Darüber hinaus wird umfassendes Schulungsmaterial für die Patienten zur Verfügung gestellt (s. auch Abschnitt 3.4.2). Allen Patienten werden zu Beginn der Behandlung mit Lomitapid eine Kopie der Patientenbroschüre und ein Patientenpass ausgehändigt. Die Patienten werden über die Notwendigkeit, den Patientenpass bei sich zu tragen und allen behandelnden Ärzten vorzulegen, aufgeklärt. Diese Informationen sollen in einer klaren, für Laien verständlichen Sprache verfasst werden, die von den Patienten einfach aufgenommen werden kann.

#### ***Patientenbroschüre (Schulungsmaterial für Patienten)***

Die Patientenbroschüre umfasst Informationen zu folgenden Kernpunkten:

- Dass Lomitapid nicht eingenommen werden darf, wenn der Patient an Leberproblemen leidet oder ungeklärte anomale Leberfunktionswerte aufweist;
- Die Information, dass Lomitapid zu Leberproblemen führen kann;
- Die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, wenn der Patient in der Vergangenheit Leberprobleme hatte;
- Die Notwendigkeit, den Arzt über alle anderen Arzneimittel, die der Patient einnimmt, zu informieren, da besondere Vorsicht geboten ist, wenn andere Wirkstoffe, die Leberprobleme verursachen können, gleichzeitig eingenommen werden;

- Symptome von Lebererkrankung, bei denen der Patient einen Arzt aufsuchen sollte;
- Eine Erklärung der Arten der erforderlichen Untersuchungen (Bildgebungsverfahren und Blutuntersuchungen), um die Leberfunktion zu überprüfen, und die Wichtigkeit, dass diese regelmäßig durchgeführt werden;
- Die Information, dass sich Lomitapid in nicht klinischen Studien als teratogen erwies und während der Schwangerschaft oder von Patientinnen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht eingenommen werden sollte;
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine angemessene Empfängnisverhütungsmethode anwenden und unverzüglich ihren Arzt informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein;
- Lomitapid kann zu Diarrhö und Erbrechen führen. Wenn dies der Fall ist, sollten Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nach Abklingen der Symptome 7 Tage lang zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden;
- Informationen zu Wechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, Statinen, P-gp-Substraten, oralen Kontrazeptiva und Gallensäurebindern;
- Die Notwendigkeit, Alkohol zu vermeiden;
- Die Notwendigkeit, Grapefruitsaft zu vermeiden;
- Die Wichtigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Fettsäure und fettlöslichen Vitaminen (Vitamin E);
- Die Information, dass es wichtig ist, eine fettarme Diät einzuhalten (eine Diät, bei der weniger als 20 % der Energie von Fett stammen);
- Die Information, dass Lomitapid vor dem Schlafengehen und mindestens 2 Stunden nach dem Abendessen ohne Nahrung mit Wasser einzunehmen ist;
- Informationen über das Bestehen und die Wichtigkeit des Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) zur systematischen Erfassung von Informationen zu den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen von mit Lomitapid behandelten Patienten.

### ***Patientenpass***

Der Zweck des Patientenpasses ist es, medizinisches Fachpersonal vor Verschreibung zusätzlicher Arzneimittel über potenzielle Wechselwirkungen zu informieren. Die Patienten werden angewiesen, diesen Pass bei sich zu tragen und allen behandelnden Ärzten vorzulegen.

Der Pass informiert über Wechselwirkungen mit:

- CYP3A4-Hemmern
- CYP3A4-Induktoren
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ
- Statinen
- P-gp-Substraten
- östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen in Abschnitt 3.4 wurden der Produktinformation (SmPC), dem Anhängen I-IV des EPAR, des RMP und dem EPAR des zu bewertenden Arzneimittels Lomitapid entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Aegerion Pharmaceuticals (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. (Stand: März 2015)
2. European Medicines Agency (2013): EPAR Annex I-IV. Stand: 08.05.2015 [Zugriff: 08.05.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002578/WC500148549.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf).
3. 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).
4. Aegerion Pharmaceuticals (2014): Lomitapide (capsules) Risk Management Plan (Version 5.0).