

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lomitapid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.06.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 13.12.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.06.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lomitapid begleitend zu einer fettarmen Diät und anderen lipidsenkenden Medikamenten mit oder ohne Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH).

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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergaben sich 2 Fragestellungen. Fragestellung 1 umfasste Patienten, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, Fragestellung 2 umfasste Patienten, bei denen diese Optionen nicht ausgeschöpft worden sind. Dabei wurde Fragestellung 1 zusätzlich unterteilt in Patienten, die noch keine LDL-Apherese erhalten (1A), und Patienten, die bereits eine LDL-Apherese erhalten (1B).

Tabelle 4 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen sowie die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Lomitapid

Fragestellung	Indikation	Prüfintervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1A	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie
1B	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten	Lomitapid als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	
2	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	Lomitapid	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein

Die Fragestellungen weichen von der Fragestellung des pU ab. Der pU hat die Fragestellung 1 nicht weiter unterteilt und Fragestellung 2 nicht bearbeitet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Als Mindeststudiendauer wurden für alle Fragestellungen 12 Monate definiert.

Ergebnisse

Studienpool des pU

Für die Fragestellungen 1A und 2 hat der pU keine Daten vorgelegt.

Für Fragestellung 1B hat der pU keine direkt vergleichende Studie zu Lomitapid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Auch einen adjustierten indirekten Vergleich aus RCTs hat der pU nicht vorgelegt. Aus diesem Grund versuchte er, über verschiedene Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche unter Berücksichtigung der einarmigen Lomitapid-Studie AEGR-733-005 (im Weiteren Studie 005 genannt) sowie deren Extensionsstudie AEGR-733-012 (im Weiteren Studie 012 genannt) hauptsächlich für den Endpunkt LDL-Cholesterin (LDL-C) einen Zusatznutzen abzuleiten. Dazu zog er auch historische LDL-C-Referenzwerte aus Studien zur LDL-Apherese heran.

Der pU stellte unterstützend Ergebnisse des Lomitapid-Registers (Studie AEGR-733-025, im Weiteren Studie LOWER genannt) und zweier Pharmakokinetikstudien (AEGR-733-024 und AEGR-733-029) vor.

Die Studien AEGR-733-024 und AEGR-733-029 wurden an Gesunden durchgeführt und waren für die weiteren Betrachtungen nicht relevant. Für die Extensionsstudie 012 war aufgrund der selektierten Auswahl der Patienten aus der Studie 005 ein relevanter Selektionsbias möglich. Daher waren die Daten der Studie 012 nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

Analysen des pU zur Fragestellung 1B

Seine verschiedenen Analysen für Vorher-Nachher-Vergleiche hat der pU als „Option A“ bis „Option C“ benannt. Die 3 Optionen A, B und C des pU unterscheiden sich wie folgt:

- Option A: Betrachtet wurde die Änderung des LDL-C-Wertes zu Behandlungsbeginn mit Lomitapid gegenüber den Werten nach 26 und 78 Wochen Behandlung im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs.
- Option B: Betrachtet wurde die Differenz zwischen dem Ergebnis aus Option A und der LDL-C-Änderung innerhalb der 6-wöchigen Run-in-Phase.
- Mit Option C wollte der pU insbesondere nachweisen, dass die LDL-C-Werte der mit LDL-Apherese behandelten Patienten der Studie 005 in einer Größenordnung liegen, die aufgrund der vorherigen LDL-Apherese zu erwarten sind.

Option B ist konzeptionell nicht zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung geeignet und wurde daher nicht weiter betrachtet.

Option A ist konzeptionell auf Fragestellung 1B der Nutzenbewertung ausgerichtet. Abgesehen von der geringen Aussagekraft eines Vorher-Nachher-Vergleichs war jedoch das konkrete Vorgehen des pU im Dossier inadäquat:

- Die vom pU vorgelegte Evidenz ist inhaltlich unvollständig, da potenziell relevante Daten aus der Studie LOWER ohne entsprechende Begründung nicht gemeinsam mit den Daten der Studie 005 aufbereitet wurden. Die Ergebnisse dieser Studie hatte der pU lediglich ergänzend separat an anderer Stelle in seinem Dossier vorgelegt. Aus dieser Studie könnten bis zu 6 HoFH-Patienten mit LDL-Apherese behandelt worden sein und wären damit potenziell relevant für die Nutzenbewertung. Neben den 10 Patienten mit LDL-Apherese aus der Studie 005, stellen die 6 potenziell relevanten Patienten der LOWER-Studie eine relevante Datenmenge dar.
- Der pU hat außerdem für den in seiner Argumentation wichtigsten Endpunkt, den LDL-C-Wert, nicht nachgewiesen, dass eine Senkung in der vorliegenden Konstellation einen validen Surrogatendpunkt für die kardiovaskuläre Risikoreduktion darstellt. Zudem hat er für diesen Endpunkt keine adäquaten Auswertungen vorgelegt. Der LDL-C-Wert wurde in der Studie 005 bei den Patienten unter LDL-Apheresebehandlung immer möglichst vor einer Apherese erhoben. Mit solchen Analysen kann zwar grundsätzlich auch bei Patienten mit LDL-Apherese untersucht werden, ob eine zusätzliche Therapie zu einer Senkung des LDL-C-Wertes führt. Aufgrund des Rebound-Effekts wären für eine

sinnvolle Bestimmung des vorliegenden LDL-C-Niveaus jedoch mehrere Erhebungen des LDL-C-Wertes zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 2 Aphereseen notwendig. Nur so ist es möglich, die LDL-C-Last zu erfassen, d. h. die mittlere LDL-C-Konzentration über die Zeit.

- Des Weiteren blieb unklar, ob alle Patienten der Studie 005 mit LDL-Apherese für die Bewertung der Fragestellung 1B relevant sind. Informationen dazu, ob die lipidsenkende Vorbehandlung der Patienten ausgeschöpft war, fehlen. Darüber hinaus ist zu bezweifeln, dass die LDL-Apheresebehandlung der entsprechenden Patienten gemäß den in Deutschland vorhandenen Möglichkeiten optimiert war. Die vom pU vorgelegten Analysen zu historischen LDL-C-Referenzwerten von Patienten aus der Studie 005 (Option C) waren für einen entsprechenden Nachweis ungeeignet. Auch aus den Studien zur LDL-Apherese ließ sich kein sinnvoller historischer Referenzwert für die unter Apherese erreichbare Senkung des LDL-C-Wertes ableiten. Die Behandlung entsprach zum einen nicht dem aktuellen Stand der Medizin, zum anderen waren die Analysen zum LDL-C zwischen den Studien zu unterschiedlich, sodass eine metaanalytische Zusammenfassung, wie sie der pU vorgenommen hatte, nicht angemessen ist.
- Darüber hinaus wurde vom pU keine adäquate Auswertung zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend hat der pU für keine der Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt. Für alle 3 Fragestellungen 1A, 1B und 2 ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lomitapid.

Tabelle 3: Lomitapid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten	LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung erhalten		Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind	maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HoFH: homozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL: Low Density Lipoprotein</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.