

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 <b>ausgeschöpft</b> worden sind und die <b>keine LDL-Apheresebehandlung</b> 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 <b>ausgeschöpft</b> worden sind und <b>die zugleich eine LDL-Apheresebehandlung</b> erhalten	Lomitapid als Zusatztherapie zu LDL-Apherese	
2	erwachsene Patienten mit HoFH, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung <b>nicht ausgeschöpft</b> 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