

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015038981

Datum 22 april 2015
Betreft GVS-rapport 15/07 lomitapide (Lojuxta)
Kenmerk Farma-3184294

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2015038981

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel lomitapide (Lojuxta®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Lomitapide is beschikbaar als harde capsules met lomitapide-mesylaat in drie sterkten, met respectievelijk 5, 10 of 20 mg lomitapide. Lomitapide is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen al dan niet in combinatie met low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH). Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. De aanbevolen begin dosis is eenmaal daags 5 mg, langzaam te verhogen tot maximaal 60 mg per dag.

Uitkomst beoordeling therapeutische waarde

Bij patiënten met HoFH is het zeer moeilijk om de streefwaarden van het LDL cholesterolgehalte te behalen met de gebruikelijke behandeling met een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen al dan niet in combinatie met low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze).

Lomitapide heeft bij de behandeling van patiënten met HoFH van 18 jaar en ouder, als aanvulling op de gebruikelijke behandeling, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. Deze uitspraak is gebaseerd op één niet-gerandomiseerde, ongecontroleerde open-label studie. Gezien het kleine aantal patiënten met HoFH wordt dit bewijs, hoewel beperkt qua omvang en kwaliteit, als passend beschouwd.

Uitkomst beoordeling kostenconsequentieraming

Opname op lijst 1B van het GVS van lomitapide (Lojuxta®) bij de geregistreerde indicatie zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24 tot €36 miljoen. Er zijn overigens aanwijzingen, mede door de komst van nieuwe middelen, dat de inzet van lomitapide in de nabije toekomst

hoogstwaarschijnlijk beperkt zal zijn tot de subgroep van patiënten die door (nagenoeg) ontbreken van LDL-receptoractiviteit, op dit middel zijn aangewezen. In dat geval zouden de kosten zich beperken tot €4 miljoen. Naast de kosten voor het farmaciebudget zullen er extra kosten ontstaan binnen het budgettair kader zorg.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
22 april 2015

Onze referentie
2015038981

Farmaco-economische analyse

Er is aan de fabrikant vrijstelling voor een farmaco-economische analyse verleend, onder de voorwaarde dat de fabrikant er in slaagt om zijn toezegging gestand te doen om met VWS een financieel arrangement overeen te komen waardoor de budgetimpact lager dan 2,5 miljoen is.

Indien in de toekomst sprake is van een uitbreiding van de indicatie dan vervalt deze ontheffing en is een volledige farmaco-economische evaluatie van de gehele voor vergoeding in aanmerking komende populatie aangewezen.

Advies

Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u lomitapide op te nemen op bijlage 1B onder de voorwaarde dat een financieel arrangement wordt overeengekomen, waarbij de budgetimpact niet boven de 2,5 miljoen uitkomt zelfs indien het maximaal in aanmerking komende aantal patiënten zou worden behandeld met lomitapide.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 15/07
lomitapide (Lojuxta[®])

Datum	23 maart 2015
Status	DEFINITIEF

Colofon

Volgnummer	2015006492
Opdrachtgever Contactpersoon	Minister van VWS M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Zorg
Bijlage(n)	2

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 lomitapide (Lojuxta®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—6
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—6
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—6
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—6
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—6
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—6
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—6

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—7

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—7
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—8
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—8
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—8

4 Conclusie plaatsing in GVS—9

5 Literatuur—10

1 Inleiding

In de brief van 14 november 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel lomitapide (Lojuxta®).

1.1 lomitapide (Lojuxta®)

Samenstelling

Harde capsules met lomitapide-mesylaat in drie sterkten, met respectievelijk 5, 10 of 20 mg lomitapide, 28 capsules per verpakking.¹

Geregistreerde indicatie

Lomitapide is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met Homozygote Familiare Hypercholesterolemie (HoFH). Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten. Hoewel het ziektebeeld HoFH zeer zeldzaam is, heeft de EMA geen weesgeneesmiddelstatus aan lomitapide verleend. HoFH wordt niet als een op zichzelf staand ziektebeeld gezien en voor de bepaling van de prevalentie van de aandoening telt de prevalentie van de heterozygote vorm van Familiare Hypercholesterolemie mee. Deze vorm van FH heeft een veel hogere prevalentie.^{2,3,4,5}

Ondanks het ontbreken van klinische gegevens die een uitspraak kunnen doen over de effecten op cardiovasculaire uitkomsten heeft de CHMP, rekening houdend met de medische noodzaak om HoFH patiënten te behandelen, lomitapide onder 'exceptional circumstances' goedgekeurd. Deze status betekent dat het geneesmiddel is onderworpen aan uitgebreide aanvullende monitoring.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 5 mg. Na twee weken op geleide van aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel verhogen tot 10 mg. Daarna, met een minimale tussenpoos van vier weken, tot 20 mg, 40 mg en de maximaal aanbevolen dosis van 60 mg. De dosis moet geleidelijk worden verhoogd om de incidentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoging van aminotransferasen tot een minimum te beperken.¹

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van lomitapide is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Op basis van de registratie is lomitapide geïndiceerd voor behandeling van HoFH, als aanvulling bij een vetarm dieet en de gebruikelijke lipidenverlagende behandeling bestaande uit, voor zover mogelijk, een maximale toepassing van de huidige, gangbare lipidenverlagende geneesmiddelen en low-density-lipoproteïne (LDL)-afereze, wanneer deze niet zorgt voor voldoende verlaging van de LDL-C spiegels en het daarmee gepaard gaande cardiovasculaire risico. Het indicatiegebied van lomitapide overlapt daarom niet met indicatiegebieden van andere geneesmiddelen. Andere lipidenverlagende geneesmiddelen kunnen ook toepassing vinden bij de behandeling van HoFH, maar juist wanneer deze middelen bij maximaal gebruik onvoldoende verlaging van de LDL-C spiegels bewerkstelligen is lomitapide geïndiceerd.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Niet van toepassing.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Niet van toepassing.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Niet van toepassing.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Lomitapide (Lojuxta®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan lomitapide (Lojuxta®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of lomitapide in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing op bijlage 1B vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten: In een kleine, ongecontroleerde, open-label studie bewerkstelligde lomitapide, toegevoegd aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (combinatie van vetarm dieet, medicatie en LDL-afereze), na 26 wkn een statistisch significante daling vergeleken met de uitgangswaarde van de primaire uitkomstmaat, het LDL-C, bij patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde HoFH. Van de 23 patiënten die de behandeling voltooiden tot en met week 26, hadden 8 (35%) patiënten een LDL-C $< 2,5$ mmol/l en 1 patiënt een LDL-C $< 1,8$ mmol/l. De daling in het LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde was bij hen gemiddeld 50%. Het effect op het LDL-C bleef behouden tot 78 weken. De grootte van dit effect op de daling in het LDL-C is klinisch relevant (gemiddeld 40% ten opzichte van de uitgangswaarde in de ITT-groep). In vergelijking met de uitgangswaarden had lomitapide ook een statistisch significant effect op secundaire eindpunten, te weten een verlaging van andere lipiden-concentraties waaronder TC (totaal cholesterol), apo-B, TG, non-HDL-C en VLDL-C. Op basis van deze gegevens, ondanks de zeer beperkte dataset en de suboptimale studie-opzet, luidt de conclusie dat lomitapide een gunstig effect heeft op de verlaging van het LDL-C bij de behandeling van HoFH, vanwege de zeldzaamheid en de hoge medische noodzaak om de ziekte te behandelen.

Ongunstige effecten: De meest voorkomende ongunstige effecten van lomitapide zijn gastro-intestinaal van aard (ongunstige effecten op maag/darm), zoals buikpijn, diarree, verstopping en flatulentie. Deze komen vaak tot zeer vaak voor en kunnen bij 10-15% van de patiënten reden zijn om vroegtijdig te stoppen met de behandeling. Zodra de maximaal verdraagbare dosis lomitapide is bereikt nemen deze bijwerkingen af. Belangrijke ernstige bijwerkingen van lomitapide zijn verder mogelijke verhogingen van de leverenzymen (ALAT en/of ASAT) en een toename in levervet (hepatische steatose). De lange termijn gevolgen van hepatische steatose zijn onbekend. Een mogelijk effect kan inductie van steatohepatitis zijn, die cirrhose kan veroorzaken. Accumulatie van levervet lijkt reversibel na staken van lomitapide-behandeling maar het is onbekend of er nog sprake is van blijvende histologische afwijkingen. Op basis van de marktautorisatie onder 'Exceptional Circumstances' heeft EMA specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van lomitapide en mogelijk daarbij optredende bijwerkingen.

Ervaring: De ervaring met lomitapide is beperkt.

Toepasbaarheid: Lomitapide kent een beperkte toepasbaarheid voor behandeling van een kleine groep patiënten met bevestigde HoFH ≥ 18 jaar, als aanvulling bij een vetarm dieet en gebruikelijke optimale lipidenverlagende behandelingen, indien deze onvoldoende lipidenverlaging bewerkstelligen. Er is nauwelijks ervaring met lomitapide bij patiënten ≥ 65 jaar. Grote voorzichtigheid is bij hen geboden. Voor de start van de behandeling dient de leverfunctie vastgesteld te worden en dient gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van progressieve leverfunctie. Zorgvuldige controle op contra-indicaties en interacties dient vooraf plaats te vinden en behandeling met lomitapide dient te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts met ervaring in behandeling van lipidenstoornissen, bij voorkeur in daarvoor gespecialiseerde academische centra. Intensieve controle/monitoring blijven nodig om zicht te houden op de potentiële (ernstige) neveneffecten. Professionals in de gezondheidszorg en patiënten dienen alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Gebruiksgemak: De aanbevolen dosering is eenmaal daags 1, 2 of 3 harde capsules met 5, 10 of 20 mg lomitapide in combinatie met een vetarm dieet. De dosis lomitapide moet bij iedere individuele patiënt geleidelijk worden verhoogd om de gastro-intestinale bijwerkingen en verhoging van aminotransferasen tot een minimum te beperken. De lomitapide-capsules dienen zonder voedsel, vóór het slapengaan (minstens 2 uur na de avondmaaltijd) op een lege maag met water te worden ingenomen. Er dient dieetadvies te worden verstrekt. Door de werking in de dunne darm kan lomitapide absorptie van in vet oplosbare voedingsstoffen verminderen. Patiënten dienen daarom dagelijks supplementen met vitamine E en essentiële vetzuren in te nemen, volgens voorschrift van de arts. Deze worden niet tegelijkertijd ingenomen met lomitapide.

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over lomitapide (Lojuxta®) dat als bijlage is toegevoegd.⁶

Conclusie: Vanwege de noodzaak de ziekte te behandelen luidt de conclusie, ondanks de zeer beperkte dataset en de suboptimale studie-opzet, dat lomitapide bij behandeling van patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde HoFH, toegevoegd aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende behandelingen (combinatie van vetarm dieet, medicatie en LDL-afereze), een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. Mede vanwege het ontbreken van gegevens over de effectiviteit op harde eindpunten en de veiligheid op lange termijn is het product door EMA geregistreerd onder 'Exceptional Circumstances'. Daarbij zijn specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van lomitapide en mogelijk daarbij optredende bijwerkingen. De registratiehouder is verplicht lange termijn studies met lomitapide uit te voeren om aanvullende gegevens te verzamelen. Dit omvat o.a. gegevens over bijwerkingen /ongunstige effecten van lomitapide op lever, maag, darm en cardiovasculair systeem en gegevens over de lange termijn gunstige effecten op het hart en hart-vaatstelsel.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Vooralsnog heeft Lojuxta een vrijstelling gekregen voor de kosteneffectiviteit.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Opname van lomitapide in het GVS, op basis van de huidige geregistreerde indicatie, gaat gepaard met meerkosten van € 4 tot € 36 miljoen in 2018. Voor details wordt verwezen naar de kostenconsequentieraming van lomitapide (Lojuxta®) die als bijlage is toegevoegd.⁷

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Op grond van de toetsing van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid komt lomitapide (Lojuxta®) in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Het geneesmiddel lomitapide (Lojuxta®) kan niet geclusterd worden met andere geneesmiddelen in het GVS en kan dus niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Lomitapide komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS en het een therapeutische meerwaarde heeft als toevoeging aan maximaal cholesterolverlagende therapie.

Opname op lijst 1B bij de geregistreerde indicatie gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24 tot €36 miljoen. Als de inzet beperkt wordt tot de patiënten die door (nagenoeg) ontbreken van LDL-receptoractiviteit, zijn aangewezen op lomitapide, indien niet wordt uitgekomen met de reeds beschikbare LDL verlagende middelen (incl. LDL-afarese), dan zouden de kosten zich beperken tot €4 miljoen.

5 Literatuur

- 1 SmPC Lojuxta® (lomitapide). Beschikbaar via: www.ema.europa.eu
- 2 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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* 2013.
- 3 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia). 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* 2014.
- 4 Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal* 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu058
- 5 Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. 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* 1973;52(7):1544-68.
- 6 Farmacotherapeutisch rapport lomitapide (Lojuxta®). Zorginstituut Nederland. 2015
- 7 Kostenconsequentieraming lomitapide (Lojuxta®). Zorginstituut Nederland. 2015.

Farmacotherapeutisch rapport lomitapide
Lojuxta[®] voor behandeling van volwassenen
met homozygote familiale
hypercholesterolemie (HoFH)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 23 maart 2015
Status DEFINITIEF

Colofon

Volgnummer	2014141322
Zaaknummer	2014106691
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Auteur	Mw. M. R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Zorg

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 11

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 16
- 3.3 Ongunstige effecten 20
- 3.4 Ervaring 21
- 3.5 Toepasbaarheid 22
- 3.6 Gebruiksgemak 23
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 24

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 26

- 4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 26

5 Literatuur 27

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 31

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 32

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33

Bijlage 4: Gunstige effecten van lomitapide voor behandeling HoFH bij patiënten \geq 18 jaar in combinatie met optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie na 26/56/78 wkn 34

Bijlage 5: Ongunstige effecten van lomitapide voor behandeling van volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) toegevoegd aan gebruikelijke behandelingen 35

Samenvatting

Inleiding

De inhoudelijke beoordeling van lomitapide door Zorginstituut Nederland, met advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), is in dit farmacotherapeutisch rapport beschreven. Lomitapide is daarbij vergeleken met de optimale lipidenverlagende behandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. De deelconclusies van deze criteria zijn hieronder opgenomen. Zorginstituut Nederland is hierbij tot de volgende eindconclusie gekomen.

Voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) bij patiënten van 18 jaar en ouder heeft lomitapide, toegevoegd aan optimale gebruikelijke behandeling bestaande uit een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze), een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen. Deze uitspraak is gebaseerd op één niet-gerandomiseerde, ongecontroleerde open-label studie. Gezien de medische noodzaak om HoFH te behandelen wordt dit bewijs, hoewel beperkt qua omvang en kwaliteit, geaccepteerd als basis voor de beoordeling en de uitspraak over de therapeutische waarde van lomitapide.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het GVS, is beschreven in het GVS-rapport van lomitapide.

De tekst in dit farmacotherapeutisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, zoals afgerond in haar vergadering van 23 maart 2015. De gegevens zullen worden verwerkt in het hoofdstuk Bloed/ Lipidenverlagende middelen van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Familiaire hypercholesterolemie (FH) wordt gekenmerkt door een autosomaal dominante genmutatie die de functie van de low-density lipoproteïne receptor (LDLR) beïnvloedt. Meer dan 1700 genetische mutatiesoorten die tot de ziekte kunnen leiden zijn geïdentificeerd.¹ Meestal is er sprake van een mutatie in het LDLR-gen. De LDL-receptor verwijderd in de normale situatie het LDL uit de bloedsomloop. Daarnaast kan er ook een mutatie in het gen optreden dat codeert voor het apolipoproteïne B (ApoB). ApoB is het gedeelte van LDL dat interactie aangaat met de LDL-receptor.^{1,2,3}

Er zijn patiënten met één normale en één abnormale kopie van het LDLR-gen, de heterozygote vorm (HeFH), en patiënten met de homozygote vorm van FH (HoFH). De laatsten hebben twee dezelfde abnormale kopieën van het LDLR-gen. Homozygote patiënten met een dubbele '0' mutatie in het LDLR-gen zijn receptor negatief. Bij hen ontbreekt de LDL-receptor hetgeen leidt tot zeer sterk verhoogde cholesterolniveaus en vroegtijdig hart- en vaatlijden. Bij twee verschillende mutaties in beide kopieën van het LDLR-gen spreekt men van de compound heterozygote vorm. Bij de compound heterozygote vorm is er sprake van een LDL-receptor met verminderde functie (receptor defect). Hierbij is het fenotype afhankelijk van de soort mutaties. FH erft autosomaal dominant over. De relatie tussen het exacte genotype en het fenotype is meer variabel dan men aanvankelijk dacht.¹ Ook bij bepaalde heterozygote vormen van FH komen zeer hoge cholesterolspiegels voor. FH dient onderscheiden te worden van familiale gecombineerde hyperlipidemie en polygenetische hypercholesterolemie.

1.1.2 Symptomen

Als gevolg van de verstoorde functie van de LDL-receptor kunnen patiënten met HoFH (indien onbehandeld) geconfronteerd worden met zeer hoge LDL-C waarden. In de literatuur zijn onbehandelde waarden beschreven van 12,9-31,1 mmol/L (normale waarde is 2,5 mmol/L).^{3,4,5,6,7,8,9,10} Langdurig hoge cholesterolwaarden zijn schadelijk door hun effect op de bloedvatwanden.

HoFH-patiënten kunnen door afzetting van overtollig cholesterol ook uitwendige kenmerken (gaan) vertonen. Bekend zijn gele vlekken rond de oogleden (xanthelasma palpebrarum) of knobbelige verdikkingen (xanthomen) op sommige pezen, bv. achillespees of strekpezen op de handrug.^{11,12,13}

De ernstige symptomen van de ziekte zijn gerelateerd aan de progressieve atherosclerose die zich ontwikkelt onder invloed van de afzetting van cholesterol in de wand van slagaders. Dit treedt voornamelijk op in de kransslagaders van het hart. Meer zeldzaam is atherosclerose in de slagaders van de hersenen en de perifere slagaders:

- Atherosclerose van kransslagaders treedt bij HoFH veel vroeger op dan in de brede populatie. Dit kan aanleiding geven tot angina pectoris en, in een later stadium, een myocardinfarct.
- Atherosclerose van de slagaders in de hersenen komt minder frequent voor. Dit kan aanleiding geven tot een transient ischemic attack (TIA) en, in een later stadium, een herseninfect.

- Atherosclerose van perifere slagaders komt hoofdzakelijk voor bij FH-patiënten die roken. Bij hen kan pijn optreden tijdens het lopen die weggaat bij rust (claudicatio intermittens). Ook kunnen er problemen zijn met bloedvoorziening in de voeten (zoals gangreen).¹⁴
- Wanneer vetten zich afzetten op de aortaklep (hartklep tussen linker ventrikel en de aorta) kan aortaklepstenose optreden, gekarakteriseerd door kortademigheid, borstpijn en episodes van duizeligheid of flauwvallen.¹⁵ In meer dan 50% van de homozygote FH-patiënten (maar bijna niet bij heterozygoten) komt een vernauwing van de aorta voor boven het niveau van de aortaklep (supra-ventriculaire aortastenose).^{16,17,18,19}

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Familiaire Hypercholesterolemie (FH) is één van de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekten in Nederland, de zuiver homozygote vorm is echter heel zeldzaam. Op basis van historische cijfers heeft heterozygote FH (HeFH) een prevalentie van 1 op 300-500 personen.²⁰ Homozygote FH (HoFH) daarentegen heeft een prevalentie van 1 op 1.000.000 personen.^{11,20} Deze schattingen zijn gebaseerd op cijfers uit 1973 uit een klein cohort van patiënten die een myocard infarct overleefd hadden.²⁰

Meer recente onderzoeken suggereren een HeFH prevalentie die hoger is dan eerder gedacht: ~1 op 200-240^{1,3,21,53} en, op basis van extrapolatie, een geschatte prevalentie voor HoFH van ~ 3-6 op 1.000.000 personen³, met de mogelijkheid van onderschatting of overschatting. Zogenaamde 'founder effecten' kunnen leiden tot een hogere HoFH-prevalentie in specifieke populaties.^{22,23,27}

Naast de 'zuiver homozygote' vorm is er bij veel patiënten sprake van de 'compound heterozygote' vorm (met twee verschillende mutaties in beide kopieën van het LDLR-gen). Deze vorm wordt ook vaak aangeduid als HoFH omdat beide allelen van het LDLR-gen gemuteerd zijn. In Nederland zijn momenteel 49 patiënten op genetische basis als HoFH-patiënt gekarakteriseerd: 20 zuiver homozygoten (HoFH) en 25 compound heterozygoten (compHeFH) met LDLR-mutaties, en 4 homozygoten met APOB mutaties (HoFDB).¹ Zuiver homozygote FH heeft hiermee in Nederland een prevalentie van 20 op 16.838.116 inwoners = 1: 841.906 inwoners. Resultaten van deze genetische screening van Nederlandse patiënten wezen ook duidelijk op fenotypische variabiliteit.¹ De helft van deze gescreende HoFH-patiënten voldeed niet volledig aan de klassieke fenotypische criteria voor HoFH zoals beschreven in de literatuur. Hierbij ligt nadruk op de LDL-C waarde bij diagnose (voorafgaand aan een behandeling) > 13 mmol/L.²⁵ Ongeveer 76% van de patiënten voldeed niet aan een ander vaak gehanteerd criterium, te weten een LDL-C spiegel > 7,8 mmol/L, ondanks lipidenverlagende therapie.¹

1.1.4 Ernst

De ernst van HoFH is gelegen in de atherosclerose die zich ontwikkelt als gevolg van de uitzonderlijk hoge LDL-C spiegels. Zonder adequate behandeling leidt deze tot cardiovasculaire morbiditeit vóór het 20ste levensjaar en overlijden voor het 30ste levensjaar.^{2,3,24} HoFH-patiënten ontwikkelen vaak al in de kindertijd ernstige en progressieve atherosclerose en cardiovasculaire ziekte, zoals acuut coronair syndroom, myocard infarct en aortastenose, leidend tot vroegtijdig overlijden. Hartinfarcten voor het 20e levensjaar komen bij HoFH-patiënten voor. Patiënten met de heterozygote vorm van FH vertonen vaak hart- en vaatlijden rond het 30e à 40e levensjaar. Statines lijken effectief te zijn in het reduceren van de cholesterolniveaus en de inzet van statines heeft geleid tot een sterke toename in overleving.²⁴ Er zijn echter patiënten die ondanks statinen en LDL-afereze nog steeds een substantiële verhoging van bloed LDL waarden hebben en daardoor een voortdurend verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen.³ De publicatie van Raal et al. van 2011 beschrijft een cohort patiënten die, ondanks behandeling met

lipidenverlagende medicatie, een gemiddelde leeftijd van overlijden laten zien van 32,9 jaar.²⁴

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Er zijn geen recente Nederlandse richtlijnen voor behandeling van FH. Het doel van de behandeling van FH-patiënten verschilt niet essentieel van het doel van de behandeling van primaire hypercholesterolemie/hyperlipidemie: reductie van de LDL-spiegels, met verlaging van het risico op HVZ.^{13,26} De volgende internationale richtlijnen voor de behandeling van familiale hypercholesterolemie/dyslipidemie zijn relevant:

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias uit 2011²⁷
- 'Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population': Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the EAS, uit 2013.²¹
- 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 EAS, uit 2014.³

Deze laatste richtlijn is specifiek opgesteld voor behandeling van HoFH en heeft behandeladviezen uit de breder georiënteerde richtlijnen overgenomen.^{21,27}

In deze richtlijn worden de volgende LDL-C streefwaarden aanbevolen bij de behandeling van HoFH:

- kinderen < 3,5 mmol/L
- volwassenen < 2,5 mmol/L
- volwassenen met coronaire hartziekte of diabetes < 1,8 mmol/L

De behandeling van HoFH bestaat (stapsgewijs) uit (een combinatie van) de volgende interventies³:

1. Intensieve educatie gericht op dieet- en leefstijlaanpassingen (stoppen met roken, ander eetpatroon, afvallen, meer lichaamsbeweging).

Indien dieet en leefstijl onvoldoende werken, zijn statinen en/of aanvullende cholesterolverlagende therapie aangewezen.

2. Farmacotherapie gericht op lipidenmetabolisme:

- statinen
- ezetimibe
- galzuurbindende harsen b.v. colestyramine
- nicotinezuur*
- fibraten*

*: nicotinezuur en fibraten werken bij HoFH meestal onvoldoende.

3. Medicatie voor HVZ als bloeddrukverlagers, bloedverduuners en behandeling van comorbiditeiten^{28,29,30}

De richtlijnen vermelden dat het behalen van de LDL-C streefwaarden bij HoFH-patiënten extreem moeilijk is.^{28,29,30} Zij reageren gewoonlijk slechts in geringe mate op conventionele lipidenverlagende geneesmiddelen. Deze middelen zijn gericht op verlaging van LDL-C met als aangrijpingspunt de aanwezige LDL-receptoren. Doordat LDL-receptoren defect zijn of nauwelijks functioneren werkt

deze aanpak niet bij HoFH-patiënten.^{1,2,3,21,31} Bij HoFH-patiënten bereiken statinen een LDL-C reductie van gemiddeld maximaal 28%. Galzuurbindende harsen, cholesterolabsorptie-inhibitors en nicotinezuur bereiken een reductie van minder dan 10%.^{11,32} Gestreefd moet worden naar een maximale verlaging van het LDL-C, gebruikmakend van (gecombineerde) lipidenverlagende medicatie, al dan niet aangevuld met LDL-afereze.

4. Als de voorgaande stappen hebben gefaald of tot onvoldoende resultaat zijn de laatste stappen in de behandeling van HoFH:
 - LDL-afereze^a (het verwijderen van LDL op een analoge manier als bij dialyse).^{2,3,33,34,35,36}
 - Levertransplantatie: dit kan eventueel overwogen worden als de ziektesymptomen verergeren ondanks maximale medicatie met lipidenverlagende middelen en LDL-afereze.¹¹

In de praktijk bestaat de gebruikelijke behandeling van HoFH uit een vetarm dieet in combinatie met het maximaal toepassen van bestaande lipidenverlagende medicatie en LDL-afereze, daar waar toepasbaar.^{3,13,21,26,27,33,34,35,36,37,38} LDL-afereze vindt eens per week of per twee weken plaats.^{3,4,8,9,10} Ondanks de combinatie van medicamenteuze behandeling en afereze blijven de LDL-C waarden vaak te hoog in vergelijking met de streefwaarden en blijft het cardiovasculaire risico verhoogd. Dit uit zich o.a. in sterke calcificatie van de aorta.³⁹ Wanneer met bestaande farmacotherapie én LDL-afereze niet het gewenste resultaat wordt bereikt is lomitapide momenteel de enige geregistreerde medicamenteuze optie om, als aanvulling op de gebruikelijke behandeling, het LDL-C verder te kunnen laten dalen.^{2,31} In 2012 heeft EMA een registratieaanvraag voor mipomersen, een ander geneesmiddel met als indicatie behandeling van FH, afgewezen. In de VS is dit geneesmiddel wel geregistreerd.⁴⁰

1.1.6 *Lomitapide (Lojuxta®) harde capsule met 5, 10 of 20 mg lomitapide*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Lojuxta® bevat lomitapide-mesylaat (overeenkomend met 5, 10 of 20 mg lomitapide) en is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten. Lomitapide wordt momenteel ook onderzocht in fase III onderzoek voor toepassing bij type II hyperlipoproteïnemie en in fase II onderzoek voor ernstige hypertriglyceridemie.

1.1.6.2 Werkingsmechanisme

Lomitapide is een nieuwe chemische verbinding met als eigenschap selectieve remming van het microsomale triglyceride-transfer eiwit (MTP) in de lever en de darm. Via het MTP kan onder invloed van lomitapide het LDL-C bij HoFH- patiënten

^a Afereze van 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol is een effectieve, lipidenverlagende behandeling voor patiënten met hypercholesterolemie en coronaire hartziekten, waarmee agressievere lipidenverlaging bereikt kan worden dan met alleen medicamenteuze behandeling.

(die defecte of niet tot nauwelijks functionerende LDL-receptoren hebben), toch significant dalen. MTP speelt in de lever een rol bij de overdracht van cholesterol en triglyceriden in de aanmaak van grotere vetverbindingen, de zogenaamde lipoproteïnen, die daarna in het bloed terecht komen. Dit zijn vooral lipoproteïnen met apolipoproteïne B.

MTP-remming vermindert de productie en afscheiding in lever en darm van lipoproteïnen en circulerende concentraties van door lipoproteïnen gedragen lipiden zoals cholesterol en triglyceriden.

1.1.6.3 Bijzonderheden

Lomitapide is door EMA onder Exceptional Circumstances geregistreerd.³¹ Het bleek niet mogelijk om volledige informatie over de veiligheid van lomitapide te verzamelen ten gevolge van de zeldzaamheid van HoFH. De fabrikant is verplicht actie te ondernemen voor deze aanvullende monitoring van lomitapide. Hiertoe is een 'Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER)' opgericht.³¹ Patiënten dienen conform het overeengekomen Risk Management Plan op de hoogte te worden gebracht van het register. Specialisten worden verzocht hieraan mee te werken. De behandeling met lomitapide dient te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaren is in het behandelen van lipidenstoornissen. Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 *Vraagstelling*

Heeft lomitapide toevoeging een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke standaardbehandeling (=vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder LDL-afereze) bij volwassen patiënten met HoFH van 18 jaar en ouder?

Er zijn voor lomitapide momenteel geen actieve vergelijkende behandelingen beschikbaar. Lomitapide is de enige geregistreerde medicamenteuze optie om, in aanvulling op de gebruikelijke behandeling, het LDL-C verder te kunnen laten dalen wanneer de huidige beschikbare gebruikelijke therapieën voor de behandeling van HoFH niet voldoende resultaat bieden of niet mogelijk zijn.^{2,31} De gebruikelijke behandeling voor HoFH voorziet in een vetarm dieet en het maximaal toepassen van bestaande lipidenverlagende medicatie en LDL-afereze, daar waar toepasbaar (zie paragraaf 1.1.5).

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Uit de studies moet duidelijk worden dat alle beschikbare maximaal tolereerbare lipidenverlagende medicatie en LDL-afereze zijn geprobeerd en hebben gefaald/onvoldoende waren: o.a voldoende behandeling met maximale dosering van de statines in combinatie met galzuurbindende middelen, nicotinezuur en/of ezetimibe.

1.2.3 *Relevante uitkomstmaten*

De meest recente EMA Guidance on lipid disorders⁴¹ noemt als klinisch relevante uitkomstmaten voor onderzoek naar lipidenverlagende middelen:

- Vermindering van sterfte en/of sterfte door hart en vaatziekte;
- Primaire surrogaat uitkomstmaat: verlaging van LDL-cholesterol (LDL-C);
- Secundaire surrogaat uitkomstmaten: veranderingen in triglyceriden (TG), totaal-cholesterol (TC), en HDL-cholesterol (HDL-C). Andere maten, zoals apolipoproteïne-B (apoB) en apolipoproteïne-A1 (apoA), en de verhouding

apoB/apoA1 hoeven alleen als secundaire uitkomstmaten meegenomen te worden als ze van belang zijn voor de primaire uitkomstmaat.

Als primaire uitkomstmaat is de relatieve reductie van het LDL-C acceptabel, op voorwaarde dat de geclaimde therapeutische waarde ook uitsluitend betrekking heeft op het lipiden verlagend effect. Voor geneesmiddelen als lomitapide, die via een ander mechanisme op het LDL-C werken dan de HMG-CoA reductase remmers (statinen) C, is het belangrijk dat mogelijk ongunstige effecten op mortaliteit en morbiditeit uitgesloten worden (ongunstige effecten). Totdat klinische gegevens hierover beschikbaar zijn moet dit vermeld worden in de SmPC tekst. Het lipidenverlagend effect dient bepaald te worden ten opzichte van de lipidenpiegel voorafgaand aan behandeling, gemeten onder gestandaardiseerde, nuchtere condities. Het onderzoek dient te starten met een gestandaardiseerde dieetperiode van geschikte duur, voorafgaand aan de randomisatie. De reductie in LDL-C kan ook bepaald worden op grond van geaccepteerde internationale standaarden zoals geformuleerd door de European Atherosclerosis Society (EAS) of het National Cholesterol Education Program (NCEP). Veranderingen in TG, and HDL-C worden in toenemende mate gebruikt als parameter in behandelrichtlijnen.

1.2.4

Vereiste methodologische studiekekenmerken

Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van lomitapide is voor deze zeldzame, ernstige aandoening qua studie-opzet moeilijk haalbaar. Lomitapide komt pas in aanmerking als niet wordt uitgekomen met de beschikbare behandelingen. Er is daarom geen vergelijkende behandeling. Een studiedesign met een niet-gecontroleerde opzet en een lagere bewijskracht is daardoor acceptabel. Lomitapide wordt toegevoegd aan de optimale combinatie van gebruikelijke behandelingen waarmee niet wordt uitgekomen. Om een klinisch relevant effect van lomitapide te meten op LDL-C is een studieduur van minimaal 3 maanden nodig, bij voorkeur 12 maanden (vanwege New Active Substance, NAS). Claims over gunstige effecten van lomitapide gebaseerd op surrogaat uitkomstmaten effecten moeten ondersteund worden door lange termijn vervolgstudies.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de volgende door de EMA (European Medicines Agency) opgestelde documenten: de nieuwste (nog niet gepubliceerde) Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van lomitapide en het European Public Assessment Report (EPAR).^{31,42}

Tevens is een literatuursearch verricht in relevante databestanden met de zoektermen: (lomitapide, Lojuxta®) AND (HoFH) OR (hypercholesterolemia). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library op 5 januari 2015, met een aanvulling tot en met december 2014.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en beoordelingen over behandeling van Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH) met lomitapide: ESC/EAS, NICE, UK NHS (National Health Service), IQWiG, EUnetHTA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Exclusiecriteria waren: in-vitro studie, overzichtsartikel, niet-klinische studie, review, case-serie.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoeksessie in literatuurdatabases, uitgevoerd dd. 6 januari 2015 met als zoektermen 'lomitapide' en 'clinical trial' leverde 4 hits op. Eén publicatie is een review artikel.⁴³ De andere twee publicaties betreffen een fase II en een fase III studie met lomitapide bij patiënten met HoFH.^{2,44} De vierde publicatie betreft een fase II studie die het effect van lomitapide bestudeert in patiënten met matige hypercholesterolemie.⁴⁵ Deze populatie is niet vergelijkbaar met de HoFH populatie. In deze multicenter, dubbelblinde, 12-weken durende studie (n=84) werd gekeken naar de veiligheid en effecten op LDL-C bij toepassing van alleen lomitapide, alleen ezetimibe of een combinatie van ezetimibe en lomitapide. Een zoeksessie in clinical trials databases (www.clinicaltrials.gov en www.clinicaltrialsregister.eu), uitgevoerd op 5 januari 2015, leverde 6 treffers met de zoektermen: Lomitapide [All-Fields] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] AND Homozygous Familial Hypercholesterolemia [CONDITION]:

1. UP1001 (NCT01556906)
2. UP1002/AEGR-733-005 (NCT00730236)
3. AEGR-733-006 (NCT00690443)
4. AEGR-733-012 (NCT00943306)
5. AEGR-733-025 (NCT02135705): LOWER patiëntenregister (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry)
6. AEGR-733-030 (NCT02173158): dit onderzoek betreft Japanse patiënten

- Ad 1: Fase II dosis-escalatiestudie met lomitapide bij 6 HoFH-patiënten.⁴⁴
- Ad 2: Pivotal fase III studie, een éénarmige, open-label, multicenter studie naar effectiviteit en veiligheid van lomitapide bij 29 HoFH-patiënten \geq 18 jaar.²
- Ad 3: Parallelgroep vergelijkende RCT met lomitapide plus atorvastatine 20 mg vs atorvastatine monotherapie bij patiënten met gematigde hypercholesterolemie: dit is niet de juiste doelgroep.
- Ad 4: Nog lopende fase III open-label extensie studie voor patiënten die deel hebben genomen aan studie UP1002 voor vervolgonderzoek naar lange termijn effecten. Resultaten zijn alleen in congres-abstracts beschikbaar; interim resultaten in een vertrouwelijk study report.⁴⁶
- Ad 5: Actief register voor resultaten van patiënten die worden behandeld met lomitapide.
- Ad 6: Nog lopende fase III éénarmige, open-label, multicenter studie met lomitapide bij Japanse HoFH-patiënten die al behandeld worden met de huidige lipidenverlagende behandelopties.

Voor deze beoordeling is studie UP1002 (AEGR-773-005) geselecteerd. De resultaten van deze studie zijn gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift.² De kenmerken van deze studie zijn weergegeven in **bijlage 1**. De opzet van de studie en de uitkomstmaten zijn in overeenstemming met de geldende richtlijnen en het door de CHMP afgegeven advies vooraf.⁴¹

De geëxcludeerde publicaties zijn weergegeven in **bijlage 2**.

Geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

Op basis van de geïnccludeerde studies en bronnen is de therapeutische waarde beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

In studie *UP1002/AEGR-733-005*, een eenarmig, open label onderzoek, werden de veiligheid en effectiviteit van lomitapide gedurende 78 weken onderzocht bij 29 patiënten ≥ 18 jaar met bevestigde HoFH. Bevestiging van de diagnose vond plaats op basis van klinische parameters of op basis van genetische testen die mutaties in beide allelen van de LDL-receptor aantoonde. De studie vond in 4 internationale behandelcentra plaats. Vanaf 6 wkn voor start van behandeling met lomitapide tot en met ten minste week 26 ontvingen patiënten de gebruikelijke behandeling voor verlaging van het LDL-C: een vetarm dieet (< 20% calorieën uit vet) en andere lipidenverlagende behandeling inclusief aferese. Van de patiënten gebruikte 93% een statine, 76% ezetimibe, 10% nicotinezuur, 3% een galzuurbindende stof en 62% aferese bij aanvang van de behandeling met lomitapide.⁴⁷ Op $t=0$ hadden de patiënten een gemiddelde LDL-C waarde (\pm SD) van $8,7 \pm 2,9$ mmol/L (zie **figuur 1** voor individuele patiëntwaarden). De behandeling met lomitapide werd gestart met 5 mg/dag en verhoogd tot een individueel vastgesteld maximaal verdraagbare dosis (max. 60 mg/dag). Na 26 wkn bedroeg de mediane dosering lomitapide 40 mg/dag. Binnen 26 wkn hielden 4 patiënten op met de studie, vooral vanwege gastro-intestinale bijwerkingen. Gedurende de studie stopten drie patiënten permanent met LDL-aferese; bij drie anderen werd het tijdsinterval tussen de aferese sessies verlengd op enig tijdstip tijdens deel II van de studie (wkn 26-78). Deze keuzes werden gemaakt op geleide van individuele LDL-C reducties. In principe zijn de LDL-C reducties die in de studie bij patiënten zonder aferese zijn bereikt het meest relevant voor de Nederlandse setting omdat aferese in Nederland vrijwel niet wordt uitgevoerd. Redenen hiervoor zijn hoge kosten en belasting voor de patiënt (een- of tweewekelijkse behandeling van 4 uur).⁵⁴

De primaire uitkomstmaat in de studie was de procentuele Δ LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde bij deze patiënten na 26 wkn behandeling met lomitapide. Secundaire uitkomstmaten waren: procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in andere lipiden-waarden^b, lange termijn veiligheid, verandering in hepatisch vetpercentage en farmacokinetiek van lomitapide in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen na 26, 56 en 78 wkn.

Figuur 1: Studie AEGR-733-005, lipiden en lipoproteïne concentraties bij aanvang

	Baseline (n=29)	26 weeks (n=23)	Change from baseline (%)	p value†	Week 56 (n=23)	Change from baseline (%)	p value‡	Week 78 (n=23)	Change from baseline (%)	p value‡
Total cholesterol, mmol/L	11.1 (3.5)	6.1 (2.9)	-46% (-56 to -35)	<0.0001	7.1 (3.7)	-39% (-51 to -27)	<0.0001	7.3 (3.9)	-35% (-48 to -22)	<0.0001
LDL cholesterol, mmol/L	8.7 (2.9)	4.3 (2.5)	-50% (-62 to -39)	<0.0001	5.1 (3.2)	-44% (-57 to -31)	<0.0001	5.4 (3.4)	-38% (-52 to -24)	0.0001
VLDL cholesterol, mmol/L	0.5 (0.3)	0.3 (0.3)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	0.4 (0.4)	-28% (-48 to -10)	0.0185	0.4 (0.4)	-31% (-54 to -7)	0.0389
Non-HDL cholesterol, mmol/L	10.0 (3.4)	5.1 (2.8)	-50% (-61 to -39)	<0.0001	5.9 (3.6)	-44% (-57 to -31)	<0.0001	6.2 (3.8)	-39% (-53 to -25)	<0.0001
Triglycerides, mmol/L	1.0 (0.4 to 2.9)	0.5 (0.1 to 1.7)	-45% (-61 to -29)	<0.0001	0.7 (0.2 to 2.9)	-29% (-47 to -11)	0.0157	0.7 (0.2 to 4.1)	-31% (-54 to -8)	0.0368
ApoB, g/L	2.6 (0.8)	1.3 (0.7)	-49% (-60 to -38)	<0.0001	1.5 (0.8)	-45% (-57 to -33)	<0.0001	1.5 (0.9)	-43% (-56 to -29)	<0.0001
Lipoprotein (a), μ mol/L	2.4 (0.6 to 2.1)	1.7 (0.3 to 7.1)	-15% (-30 to 0.9)	0.0003	2.0 (0.5 to 8.6)	-19% (-31 to -8)	0.0111	2.6 (0.6 to 7.0)	-1% (-17 to 6)	0.5827
HDL cholesterol, mmol/L	1.1 (0.3)	1.0 (0.4)	-12% (-20 to -4)	0.0001	1.2 (0.4)	1% (-13 to 15)	0.954	1.1 (0.3)	-5% (-13 to 3)	0.1396
ApoA-I, g/L	1.2 (0.3)	1.0 (0.2)	-14% (-17 to -4)	0.0003	1.1 (0.3)	1% (-11 to 13)	0.568	1.1 (0.3)	-4% (-10 to 3)	0.1155

Data are mean (SD), median (range) for triglycerides and lipoprotein (a) at baseline, weeks 26, 56, and 78, or mean (95% CI) for percent change. †p values from mixed model. ‡p values from one-sample t test.

Table: Lipid and lipoprotein concentrations at baseline and weeks 26, 56, and 78 (end of study)

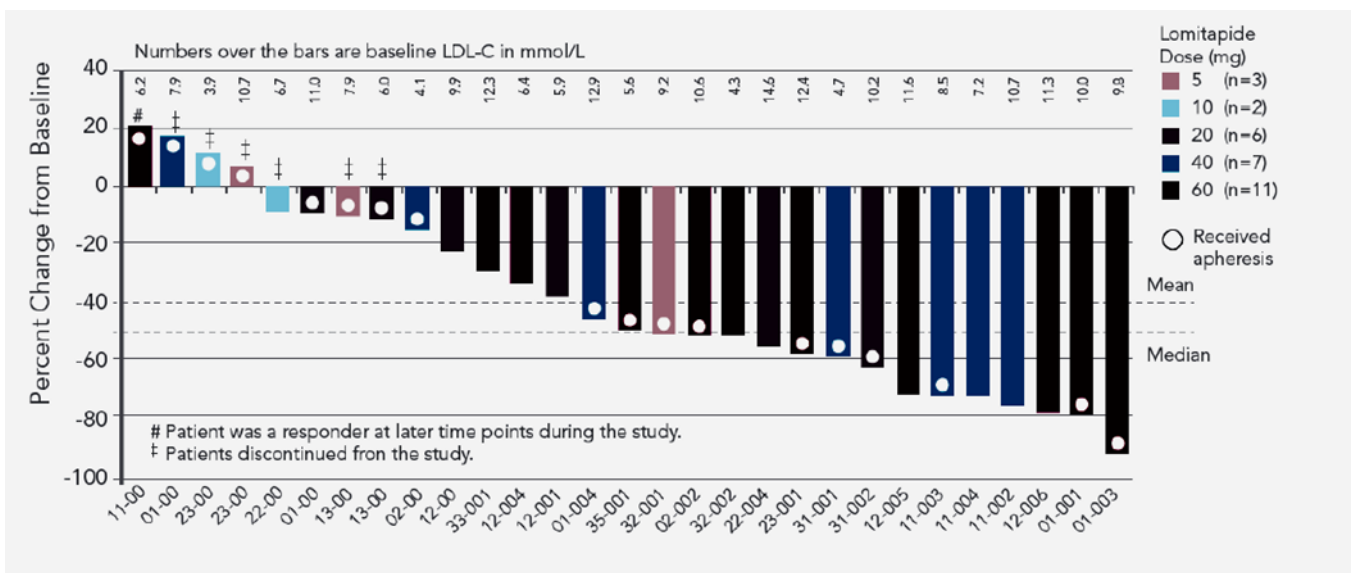
($t=0$) en gedurende de studie ($t= 26, 56$ en 78 wkn).³¹

^b Totaalcholesterol (TC), non-high density lipoproteïne-cholesterol (non-HDL-C), HDL-C, triglyceriden (TG), very low density lipoproteïne-cholesterol (VLDL-C), lipoproteïne a (Lp(a)) en apolipoproteïne B (apoB).

Verandering in LDC-L (primaire uitkomstmaat)

Lomitapide verlaagde na 26 weken het percentage LDL-C met gemiddeld 40% ten opzichte van de uitgangswaarde in de ITT-populatie (n=29, inclusief 6 patiënten die uitvielen gedurende deze effectiviteitsfase). De verlaging bedroeg 50% in de 23 patiënten die de volledige 26 weken de behandeling ondergingen. De LDL-C bloedwaarden ten opzichte van de uitgangswaarden bleven verlaagd met 44% (95% CI -57; -31, p<0,0001) na 56 wkn en 38% (95% CI -52;-24, p<0,0001) na 78 wkn. Op één of meer meetpunten tijdens de gehele 78 wkn durende studie hadden 16 van de 29 patiënten (55%) een LDL-C < 2,5 mmol/L en 9 patiënten (31%) een LDL-C < 1,8 mmol/L.⁴⁸ Voor de individuele lipidenwaarden van de patiënten zie **figuur 2**.

Figuur 2: Studie AEGR-733-005, LDL-C reducties per patiënt (n=29) na 26 wkn behandeling.³¹



Secundaire uitkomstmaten

Met betrekking tot effecten op andere lipiden bewerkstelligde lomitapide zowel in week 26 als in week 78 ten opzichte van de uitgangswaarden op t=0 statistisch significante verlagingen in TC (totaal cholesterol), apo-B, TG, non-HDL-C en VLDL-C. De Lp(a)-spiegel (lipoproteïne-a) was na 26 weken significant gedaald met 15%; deze daling hield aan tot en met 56 weken. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is niet bekend; vergelijkbare observaties zijn gerapporteerd voor andere geneesmiddelen die de secretie van apo-B bevattende lipoproteïnen door de lever beïnvloeden.⁴⁹ Na 78 weken is de reductie in Lp(a) echter niet meer significant. Lp(a) spiegels worden substantieel beïnvloed door LDL-afereze.^{50,51} Een verklaring kan zijn dat veranderingen in de intensiteit van de LDL-afereze in de continueringsfase het effect op Lp(a) beïnvloed kunnen hebben. Meer studies zijn nodig om deze hypothese te testen.

Bij 15 van de 23 (65%) patiënten was de lipidenverlagende achtergrondbehandeling (medicatie of afereze) verminderd in week 78. De afereze werd bij 3 van de 13 patiënten gestaakt in week 26 en de frequentie van de afereze werd bij 3 patiënten verlaagd, waarbij het lage LDL-C-gehalte t/m week 78 aanhield. Van de 23 patiënten die de behandeling voltooiden t/m week 26, hadden er 19 (83%) LDL-C-verlagingen ≥25%, waarvan 8 (35%) een LDL-C spiegel <2,5 mmol/l hadden en één patiënt een LDL-C spiegel <1,8 mmol/l. Op één of meer

meetpunten tijdens de 78 weken studie hadden 16 van de 29 patiënten (55%) een LDL-C spiegel <2,5 mmol/l en 9 patiënten (31%) een LDC-spiegel <1,8 mmol/l.⁴⁸ Ook bij patiënten die tijdens het onderzoek aferese ondergingen bewerkstelligde lomitapide een sterke LDL-C reductie.

Een post-hoc intention-to-treat analyse naar de invloed van aferese op de effectiviteit van lomitapide liet geen significante verschillen zien in LDL-C reductie bij HoFH patiënten die tijdens het onderzoek wél (18/29) en geen (11/29) LDL-afereze ondergingen.^{48,52} Lomitapide lijkt een vergelijkbare effectiviteit uit te oefenen met betrekking tot de relatieve (procentuele) daling in LDL-C bij patiënten die wel en geen aferese ondergaan (zie **figuur 2**).

Dezelfde post-hoc analyse toont ook aan dat de baseline LDL-C waarden van patiënten die in de studie wel of geen aferese ondergingen vergelijkbaar waren. Kanttekening hierbij is dat de baseline LDL-C waarden bepaald zijn in bloedsamples afgenomen net vóór een aferese-sessie, wanneer het effect van een voorgaande sessie doorgaans aanzienlijk afgenomen is. Het klinische voordeel van LDL-afereze als achtergrond lipidenverlagende behandeling is daardoor onduidelijk. De resultaten van studie *UP1002/AEGR-733-005* staan in **bijlage 4**. De open-label extensiestudie met lomitapide (*AEGR-733-012*), tot een totale behandelduur van 126 weken, was gericht op effectiviteit en de veiligheid op de lange termijn. De resultaten van deze studie zijn nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift, alleen een vertrouwelijk studierapport is beschikbaar.⁴⁶

3.2.2

Discussie

De claims ten aanzien van de effecten van lomitapide zijn gebaseerd op één middellange (tot 78 weken), niet gerandomiseerde, ongecontroleerde studie bij HoFH-patiënten.²

Deze studie, *UP1002/AEGR-733-005*, is uitgevoerd om de effecten van lomitapide in combinatie met maximale lipidenverlagende behandeling te vergelijken met maximale lipidenverlagende therapie alleen. Deze studie-opzet voldoet niet aan de hoogste eis voor bewijslast (dubbelblinde, gecontroleerde, gerandomiseerde studie), maar is voor deze zeldzame, ernstige aandoening acceptabel. De registratiehouder had een plan voor een gerandomiseerde, gecontroleerde studie voorgelegd aan de FDA. Op grond van ethische overwegingen oordeelde de FDA dat een maximaal aantal patiënten met deze zeldzame ziekte voordeel zouden moeten kunnen ondervinden van het te onderzoeken geneesmiddel. Dit leidde tot het besluit dat alle patiënten met lomitapide behandeld moesten worden. Daardoor verviel de controle-groep. Patiënten in de studie dienden als eigen controle, waarbij Δ LDL-C met maximale lipidenverlagende therapie plus lomitapide vergeleken werd ten opzichte van hun LDL-C uitgangswaarde met alleen maximale lipidenverlagende therapie. Uit de inclusiecriteria blijkt dat patiënten óf op basis van genotypering, óf op basis van klinische parameters zijn geselecteerd. De conclusie hieruit luidt dat de onderzochte populatie genotypisch niet homogeen was, maar zowel uit zuiver homozygote patiënten als ook uit 'compound heterozygote' patiënten bestond.

In studie *UP1002/AEGR-733-005* is de primaire uitkomstmaat Δ LDL-C op 26 weken. Dit is geen hard eindpunt in termen van cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit. Voor onderzoek naar behandelingen van HoFH is het echter niet haalbaar om gerandomiseerde, gecontroleerde studies te doen naar cardiovasculaire uitkomsten. Het uitvoeren van een studie om correlatie met lange termijn harde uitkomsten in deze patiëntenpopulatie vast te stellen is nauwelijks haalbaar, zelfs als dit wereldwijd zou plaatsvinden.

Op grond van de 'EMA/CHMP/748108/2013 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders' is met de surrogaat

uitkomstmaat Δ LDL-C (primair) en andere lipidenwaarden (secundaire) een juiste keuze gemaakt. De Guideline stelt dat er "...ruim bewijs is voor een sterke correlatie en causale relatie tussen serumcholesterol, vooral LDL-C, en het risico op CHD (coronaire hartziekten)". Andere klinische manifestaties van atherosclerose lijken ook gerelateerd te zijn aan (verhoging van) het plasma LDL-C, zoals CVA (beroerte) of perifere vaataandoeningen. Bovendien hebben klinische studies aangetoond dat LDL-C verlagings het risico op CHD reduceert. De relatie tussen LDL-C en CHD is aanwezig voor een brede range aan LDL-waarden".⁴¹ Ook de secundaire uitkomstmaten in de studie (veranderingen in andere lipidenwaarden) voldoen aan de internationale richtlijn voor behandeling van dyslipidemieën, de ESC/EASC 'Guidelines for the management of dyslipidaemias'.²⁷ Wat betreft de lengte van de studie voldoet UP1002 aan de eisen die de EMA/CHMP Guideline stelt. Minimaal 3 maanden (=12 weken); bij voorkeur 12 maanden (=52 weken).

Het valt op dat bij 26 weken het effect van lomitapide op de primaire uitkomstmaat (Δ LDL-C) het grootst is ten opzichte van de uitgangswaarde van LDL-C. Gedurende het verloop van de studie (bij meetpunten 56 en 78 wkn) stijgt de LDL-C waarde ten opzichte van de laagste waarde die op 26 wkn werd bereikt, met andere woorden, het lipidenverlagend effect van lomitapide lijkt af te nemen. Bij het laatste meetpunt van 78 wkn is de LDL-C waarde wel nog steeds 38% verlaagd in vergelijking met de t=0 waarde. Dezelfde trend geldt voor de uitkomsten op de andere lipiden (secundaire uitkomstmaten).

De nog lopende open-label extensiestudie AEGR-733-012 moet uitsluitsel geven in hoeverre het gunstig effect van lomitapide op het LDL-C bestendig is bij lange termijn gebruik. De resultaten van deze studie in een studierapport bevestigen de resultaten van studie UP1002/AEGR-733-005.⁴⁶ De studie includeerde 19 van de 23 patiënten die studie AEGR-733-005 hadden afgerond. Hun gemiddelde leeftijd was 30,4 jaar. Van hen hadden 15 (79%) een bekende cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziektehistorie bij aanvang van de studie. Van de patiënten gebruikten 16 (84%) statinen and 13 (68%) ezetimibe gedurende de studie. Bij de start van de extensie-studie werd bij 6 patiënten (32%) aferese toegepast (gemiddeld 1,4x/maand). Eén patiënt kon gedurende de studie hiermee stoppen. Op t= 126 weken bedroeg het aantal aferese-sessies gemiddeld 0,7/maand. Door behandeling met lomitapide in deze extensie-studie bleef de significante reductie in LDL-C behouden. Van de 19 patiënten vervolgden 17 (89,5%) de studie tot en met week 126. Deze patiënten vertoonden een LDL-C afname van 9,22 mmol/L (t=0) tot 4,90 mmol/L op week 126. Dit verschil representeert een klinisch relevante en statistisch significante afname in het LDL-C van gemiddeld -46% (p< 0,001) ten opzichte van de uitgangswaarde.

Conclusie

In een kleine, ongecontroleerde, open-label studie bewerkstelligde lomitapide, toegevoegd aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (combinatie van vetarm dieet, medicatie en LDL-afereze), na 26 wkn een statistisch significante daling vergeleken met de uitgangswaarde van de primaire uitkomstmaat, het LDL-C, bij patiënten \geq 18 jaar met bevestigde HoFH. Van de 23 patiënten die de behandeling voltooiden tot en met week 26, hadden 8 (35%) patiënten een LDL-C <2,5 mmol/l en 1 patiënt een LDL-C <1,8 mmol/l. De daling in het LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde was bij hen gemiddeld 50%.

Het effect op het LDL-C bleef behouden tot 78 weken. De grootte van dit effect op de daling in het LDL-C is klinisch relevant (gemiddeld 40% ten opzichte van de uitgangswaarde in de ITT-groep). In vergelijking met de uitgangswaarden had lomitapide ook een statistisch significant effect op secundaire eindpunten, te weten een verlaging van andere lipiden-concentraties waaronder TC (totaal cholesterol), apo-B, TG, non-HDL-C en VLDL-C. Op basis van deze gegevens, ondanks de zeer

beperkte dataset en de suboptimale studie-opzet, luidt de conclusie dat lomitapide een gunstig effect heeft op de verlaging van het LDL-C bij de behandeling van HoFH, vanwege de zeldzaamheid en de hoge medische noodzaak om de ziekte te behandelen.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 *Evidentie*

De CHMP heeft de beoordeling van klinische veiligheidsgegevens van lomitapide gebaseerd op 20 klinische studies met lomitapide.³¹ De gegevens van deze studies werden gepoold voor analyse, gebaseerd op de behandelde populatie en studieopzet. De evaluatie van de veiligheidsgegevens omvat 1145 personen, waarvan 845 patiënten. De anderen zijn gezonde proefpersonen. De relevante studie pools zijn:

- HoFH populatie: studies UP1001 (16 wkn) en UP1002/AEGR-733-005 (56 wkn).
- Hypercholesterolemische populatie (verhoogd LDL-C en andere risicofactoren; 8-12 weken): studies AEGR-733-001, AEGR-733-003b, AEGR-733-004, AEGR-733-006, CV145-002, CV145-009, CV145-010.

De CHMP is van mening dat hoewel de set van veiligheidsgegevens beperkt is, deze voldoende is om de veiligheid van lomitapide te beoordelen, gezien de zeldzaamheid van de ziekte HoFH.

De belangrijkste ongunstige effecten die in de pivotal studie UP1002/AEGR-733-005 optraden^{2,31,42}:

Gastro-intestinale bijwerkingen^{2,32,42}

Gastro-intestinale bijwerkingen (maag-darmeffecten) werden door 27 (93%) van de 29 patiënten gemeld. Bij 79% van hen was het diarree, bij 65% misselijkheid, bij 38% dyspepsie en bij 34% braken. Andere reacties die door $\geq 20\%$ van de patiënten werden gemeld waren o.a. buikpijn, abdominaal ongemak, opgezette buik, verstopping en flatulentie. Gastro-intestinale bijwerkingen traden vaker op tijdens de dosisverhogingsfase van de studie en namen af zodra de maximaal verdraagbare dosis lomitapide was bereikt.

Ernstige gastro-intestinale bijwerkingen werden gemeld door 6 (21%) van de 29 patiënten. Dit waren diarree (n=4), braken (n=3) en buikpijn, opgezette buik en/of abdominaal ongemak (n=2). Deze gastro-intestinale reacties waren voor 4 patiënten (14%) reden voor vroegtijdige terugtrekking uit het onderzoek.⁴²

Ongunstige effecten op lever^{2,31,42}

In de fase III studie werden verhogingen van de leverenzymen en een toename in levervet waargenomen. Van de 29 patiënten waren bij 10 patiënten ten minste 1x tijdens de studie de leverenzymen ALAT en/of ASAT verhoogd ($\geq 3x$ de bovengrens van normaal (ULN)). Dit gaf geen aanleiding om de studiebehandeling permanent te staken. Verhogingen van totaal bilirubine of alkalische fosfatase werden niet gezien. Verhoogde leverwaarden werden gereguleerd met ofwel dosisreductie ofwel tijdelijke onderbreking van lomitapide volgens protocol. Van de 23 patiënten die 26 wkn van de studie completeerden ontwikkelden er 18 hepatische steatose (levervet $>5.56\%$), zoals gemeten met nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS). De mediane absolute toename in levervet was 6% na zowel 26 weken als 78 weken behandeling, versus 1% bij baseline. Lange termijn gevolgen van hepatische steatose zijn onbekend. Er bestaat een risico dat lomitapide steatohepatitis zou kunnen induceren, die cirrhose kan veroorzaken. Er zijn tot nu toe nog geen gevallen van hepatische dysfunctie gemeld als gevolg van behandeling met lomitapide. De klinische gegevens suggereren dat accumulatie

van levervet reversibel is na staken van lomitapide-behandeling; het is onbekend of er nog sprake is van blijvende histologische afwijkingen.

3.3.2 *Discussie*^{2,31,42}

De bijwerkingen gerelateerd aan blootstelling van lomitapide zijn klinisch relevant, met name mogelijke hepatotoxiciteit. De incidentie en ernst van de gastro-intestinale bijwerkingen tijdens het gebruik van lomitapide kunnen een reden zijn voor uitval. De waargenomen bijwerkingen vinden hun weerslag in de uitgebreide contra-indicaties en bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. Mede vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn veiligheid is de registratiehouder verplicht een lange termijn studie met lomitapide uit te voeren om aanvullende gegevens te verzamelen.³¹ Dit omvat o.a. gegevens over bijwerkingen /ongunstige effecten van lomitapide op lever, maag, darm en cardiovasculair systeem. Ook zijn gegevens nodig over de effecten van lomitapide bij zwangeren, en over de mate waarin behandelaren de aanwijzingen opvolgen om patiënten te screenen en te monitoren, voorafgaand en gedurende de behandeling met lomitapide.

Een overzicht van de ongunstige effecten, gemeld door de 35 patiënten die waren behandeld in de fase II-studie UP1001 en de fase III-studie UP1002/AEGR-733-005 of de extensie-studie AEGR-733-012, staat in **bijlage 5**.

3.3.3 *Conclusie*

De meest voorkomende ongunstige effecten van lomitapide zijn gastro-intestinaal van aard (ongunstige effecten op maag/darm), zoals buikpijn, diarree, verstopping en flatulentie. Deze komen vaak tot zeer vaak voor en kunnen bij 10-15% van de patiënten reden zijn om vroegtijdig te stoppen met de behandeling. Zodra de maximaal verdraagbare dosis lomitapide is bereikt nemen deze bijwerkingen af. Belangrijke ernstige bijwerkingen van lomitapide zijn verder mogelijke verhogingen van de leverenzymen (ALAT en/of ASAT) en een toename in levervet (hepatische steatose). De lange termijn gevolgen van hepatische steatose zijn onbekend. Een mogelijk effect kan inductie van steatohepatitis zijn, die cirrhose kan veroorzaken. Accumulatie van levervet lijkt reversibel na staken van lomitapide-behandeling maar het is onbekend of er nog sprake is van blijvende histologische afwijkingen. Op basis van de marktautorisatie onder 'Exceptional Circumstances' heeft EMA specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van lomitapide en mogelijk daarbij optredende bijwerkingen.

3.4 **Ervaring**

De ervaring met lomitapide is beperkt, mede gezien de zeldzaamheid van de ziekte HoFH. Lomitapide is sinds 30 juli 2013 op de markt in Europa. In de Verenigde Staten is het product sinds 21 december 2012 op de markt.⁴⁹

Tabel 1. Ervaring met lomitapide*

<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/ 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

3.4.1

Conclusie

De ervaring met lomitapide is beperkt.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties	<ul style="list-style-type: none">- Matige of ernstige leverfunctiestoornis en onverklaarbare aanhoudende abnormale leverfunctietestwaarden.- Bekende significante of chronische darmaandoening zoals inflammatoire darmziekte of malabsorptie.- Zwangerschap.
Specifieke groepen	<ul style="list-style-type: none">- Voor kinderen <18 jaar ontbreken gegevens over lomitapide; bij patiënten ≥ 65 jaar is beperkte ervaring. Grote voorzichtigheid is bij hen geboden.- Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) en patiënten met nierfalen in het eindstadium die tevens dialyse ondergaan, is de dosis lomitapide max. 40 mg/dag.
Interacties	<ul style="list-style-type: none">- Lomitapide is substraat voor het CYP3A4-metabolisme. Gebruik van lomitapide samen met krachtige-matige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd. Bij gebruik met zwakke CYP3A4-remmers is dosisverlaging lomitapide nodig.- Gelijktijdig gebruik van lomitapide en CYP3A4-inductoren kan werkzaamheid van lomitapide verminderen. Bij chronisch gebruik van een CYP3A4-inductor is frequentere LDL-C-meting nodig. Eventueel verhoging dosis lomitapide.- Galzuurbindende stoffen kunnen absorptie van lomitapide beïnvloeden. Toediening ten minste vier uur vóór of vier uur na lomitapide.- Bij gebruik lomitapide als aanvulling op een statine kan de plasmaconcentratie van het statine verhoogd worden. Controle is nodig op bijwerkingen die voorkomen bij hoge doses statinen (myopathie, in zeldzame gevallen rhabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen t.g.v. myoglobulinurie). Doses > 40 mg simvastatine niet gebruiken in combinatie met lomitapide.- Bij gebruik met coumarine-antistollingsmiddelen kan dosisverhoging van lomitapide tot supratherapeutische antistolling leiden; dosisverlaging kan subtherapeutische antistolling veroorzaken. Bij gelijktijdig gebruik van coumarines en lomitapide is voor start behandeling lomitapide een INR bepaling nodig en regelmatige controle.- Voorzichtigheid geboden bij gebruik van lomitapide in combinatie met mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen. Het effect van gelijktijdig gebruik is niet bekend; extra leverfunctie-testen zijn te overwegen.- Lomitapide kan werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen beïnvloeden door afname van hormoonabsorptie t.g.v. diarree en/of braken. Bij aanhoudende of ernstige diarree en/of braken zijn tot en met 7 dagen na verdwijnen symptomen aanvullende anticonceptie maatregelen nodig.- Lomitapide remt P-gp in vitro en kan absorptie van P-gp-substraten verhogen. Gelijktijdig gebruik van lomitapide met P-gp-substraten kan de absorptie van P-gp-substraten

	verhogen. Dosisverlaging van het P-gp-substraat is te overwegen bij gelijktijdig gebruik met lomitapide.
Waarschuwingen en voorzorgen	<ul style="list-style-type: none">- Leverfunctiecontrole voor start behandeling lomitapide is nodig. Bij abnormale waarden van leverfunctietesten is te overwegen behandeling met lomitapide pas te starten na uitgebreider leveronderzoek. Tijdens 1e jaar gebruik lomitapide zijn minimaal iedere drie mnd. testen nodig; ook vooraf-gaand aan elke dosisverhoging. Verlaging van dosis lomitapide is nodig bij verhoogde aminotransferasen. Staken van behandeling is nodig bij aanhoudende/ klinisch significante verhogingen.- Bij start behandeling en daarna jaarlijks is controle nodig op steatohepatitis of fibrose d.m.v. scan- en biomarker-beoordelingen. Bij aanwijzingen op steatohepatitis/fibrose dient leverbiopsie te worden overwogen, in overleg met hepatoloog. Indien nodig behandeling met lomitapide staken.- Alcoholgebruik kan leiden tot verhoging van het levervetgehalte en kan leverletsel induceren of verergeren. Gebruik van alcohol tijdens de behandeling met lomitapide wordt niet aanbevolen.
Overig	<ul style="list-style-type: none">- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten alert zijn op mogelijke beïnvloeding van de werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen t.g.v. diarree en/of braken door lomitapide. Voor start van de behandeling met lomitapide dient zwangerschap te zijn uitgesloten en is passend advies nodig over alternatieve effectieve anticonceptiemethoden.- Het is niet bekend of lomitapide in moedermelk wordt uitgescheiden. Óf de borstvoeding, óf de behandeling met lomitapide moet gestaakt worden.

3.5.1

Conclusie

Lomitapide kent een beperkte toepasbaarheid voor behandeling van een kleine groep patiënten met bevestigde HoFH \geq 18 jaar, als aanvulling bij een vetarm dieet en gebruikelijke optimale lipidenverlagende behandelingen, indien deze onvoldoende lipidenverlaging bewerkstelligen. Er is nauwelijks ervaring met lomitapide bij patiënten \geq 65 jaar. Grote voorzichtigheid is bij hen geboden. Voor de start van de behandeling dient de leverfunctie vastgesteld te worden en dient gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van progressieve leverfunctie. Zorgvuldige controle op contra-indicaties en interacties dient vooraf plaats te vinden en behandeling met lomitapide dient te worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts met ervaring in behandeling van lipidenstoornissen, bij voorkeur in daarvoor gespecialiseerde academische centra. Intensieve controle/monitoring blijven nodig om zicht te houden op de potentiële (ernstige) neveneffecten. Professionals in de gezondheidszorg en patiënten dienen alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

3.6

Gebruiksgemak

3.6.1

Conclusie

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 1, 2 of 3 harde capsules met 5, 10 of 20 mg lomitapide in combinatie met een vetarm dieet. De dosis lomitapide moet bij iedere individuele patiënt geleidelijk worden verhoogd om de gastro-intestinale

bijwerkingen en verhoging van aminotransferasen tot een minimum te beperken. De lomitapide-capsules dienen zonder voedsel, vóór het slapengaan (minstens 2 uur na de avondmaaltijd) op een lege maag met water te worden ingenomen. Er dient dieetadvies te worden verstrekt. Door de werking in de dunne darm kan lomitapide absorptie van in vet oplosbare voedingsstoffen verminderen. Patiënten dienen daarom dagelijks supplementen met vitamine E en essentiële vetzuren in te nemen, volgens voorschrift van de arts. Deze worden niet tegelijkertijd ingenomen met lomitapide.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Toegevoegd aan een vetarm dieet en gebruikelijke optimale lipidenverlagende behandelingen (medicatie en LDL-afereze) bewerkstelligde lomitapide in een kleine, ongecontroleerde, open-label studie na 26 weken een statistisch significante daling van gemiddeld 40% ten opzichte van de LDL-C uitgangswaarde bij patiënten met bevestigde HoFH \geq 18 jaar. Van de 23 patiënten die de behandeling voltooiden tot en met week 26, hadden 8 (35%) patiënten een LDL-C $< 2,5$ mmol/l en 1 patiënt een LDL-C $< 1,8$ mmol/l. De daling in het LDL-C ten opzichte van de uitgangswaarde was bij hen gemiddeld 50%. Het effect op het LDL-C bleef behouden tot 78 weken. De grootte van dit effect op de daling in het LDL-C is klinisch relevant. De gunstige effecten van lomitapide op de verlaging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn nog onbekend.

De belangrijkste ongunstige effecten van lomitapide zijn gastro-intestinaal van aard (ongunstige effecten op maag/darm), zoals buikpijn, diarree, verstopping en flatulentie. Deze komen vaak tot zeer vaak voor en kunnen bij 10-15% van de patiënten reden zijn om de behandeling vroegtijdig te stoppen. Belangrijke ernstige bijwerkingen van lomitapide zijn verder mogelijke verhogingen van de leverenzymen (ALAT en/of ASAT) en een toename in levervet (hepatische steatose). De lange termijn gevolgen van hepatische steatose zijn onbekend. Een mogelijk effect kan inductie van steatohepatitis zijn, die cirrhose kan veroorzaken.

Vanwege de noodzaak de ziekte te behandelen luidt de conclusie, ondanks de zeer beperkte dataset en de suboptimale studie-opzet, dat lomitapide bij behandeling van patiënten \geq 18 jaar met bevestigde HoFH, toegevoegd aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende behandelingen (combinatie van vetarm dieet, medicatie en LDL-afereze), een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke behandeling alleen.

Mede vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn veiligheid en effectiviteit is het product door EMA geregistreerd onder 'Exceptional Circumstances'. Daarbij zijn specifieke farmacovigilantie-eisen gesteld aan de monitoring van het gebruik van lomitapide en mogelijk daarbij optredende bijwerkingen. De registratiehouder is verplicht lange termijn studies met lomitapide uit te voeren om aanvullende gegevens te verzamelen. Dit omvat o.a. gegevens over bijwerkingen /ongunstige effecten van lomitapide op lever, maag, darm en cardiovasculair systeem en gegevens over de lange termijn gunstige effecten op het hart en hart-vaatstelsel.

Afkortingen

AA	Arachidonzuur
ALA	α -Linoleenzuur
ALAT	ALanine AminoTransferase
apo A1	Apolipoproteïne A1
ApoB/apo B	Apolipoproteïne B
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ASAT	ASpartate AminoTransferase
BCRP	Breast Cancer Reactive Protein
BSE	BezinkingsSnelheid Erythrocyten
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CHD	Coronary Heart Disease
CK-18-fragment	CytoKeratin 18
Cmax	maximum plasma Concentration
CYP3A4	CYtochroom P450 3A4
DHA	DocosaHexaeenzuur
EA	Eicosatrieenzuur
ELF-panel	Enhanced Liver Fibrosis-panel
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
EMA	European Medicines Agency
EPA	EicosaPentaeenzuur
gamma-GT	gamma GlutamylTransferase
HDL-C	High-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
HeFH	Heterozygote Familiaire Hypercholesterolemie
HMG-CoA	5-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A
HoFH	Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie
hs-CRP	high-sensitivity-C-Reactive Proteïne
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention To Treat
LA	Linoleenzuur
LDL	Low-Density-Lipoproteïne
LDL-C	Low-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
LDLR	Low-Density-Lipoproteïne-Receptor
LDLRAP1	Low-Density Lipoproteïne Receptor Adapter Proteïne 1
LOWER	Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry
Lp(a)	Lipoproteïne a
MRE	Magnetic Resonance-Elastography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTP	Microsomal Triglyceride transfer Protein
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NMRS	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
non-HDL-C	Non-High-Density-Lipoproteïne-Cholesterol
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
PFTs	Pulmonaire Functie-Testen
P-gp	Permeability glycoprotein
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
TC	Totaal Cholesterol
TG	TriGlyceride
ULN	Upper Limit of the Normal range
VLDL-C	Very-Low-Density-Lipoproteïne-Cholesterol

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1.1 *Oud advies*

4.1.2 *Nieuw advies*

In een eenarmige, open-label studie is aangetoond dat lomitapide als toevoeging aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (medicatie en LDL-afereze) bij volwassen patiënten met bevestigde homogzygote familiale hypercholesterolemie het LDL-cholesterol verder kan verlagen (met 40% na 26 weken). Over de veiligheid zijn beperkt gegevens beschikbaar, om die reden is dit geneesmiddel onderworpen aan aanvullende monitoring. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarmklachten. Controle van de leverfunctie is nodig in verband met mogelijk risico van steatohepatitis, die over kan gaan in levercirrose.

5 Literatuur

- 1 Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal* 2014;pii: ehu058.
- 2 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; Jan 5;381(9860):40-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0].
- 3 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. (for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia). 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* 2014;pii: ehu274.
- 4 Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: The results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2012;6(4):331-9.
- 5 Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atherosclerosis Supplements* 2009;10(5):21-6. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71805-7.
- 6 Naito C, Yamamoto A, Saito Y, et al. on behalf of the LDL apheresis study group. Long term effect of LDL apheresis in Japan. *Biomaterials, Artificial Cells and Immobilization Biotechnology* 1991; 19(1), 19-26.
- 7 Alrasadi K, Alwaili K, Awan Z, et al. Aortic calcifications in familial hypercholesterolemia: potential role of the low-density lipoprotein receptor gene. *American Heart Journal* 2009;157(1):170-176.
- 8 Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Therapeutic apheresis and dialysis (official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy)* 2008;12(3):195-201.
- 9 Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, et al. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal Cardiology* 2008;102(9):1199-1204.
- 10 Coker M, Ucar SK, Simsek DG, et al. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2009;13(2):121-128.
- 11 Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111 (12): 1795-803.
- 12 Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS (2005). Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 35 (4): 236-44. PMID:15816992. DOI:10.1111/j.1365-2362.2005.01484.x.
- 13 Walma et al NHG-standpunt, Huisarts Wet, 49(4), apr 2006, pp 202-204
- 14 Durrington P (2003). Dyslipidaemia. *Lancet* 362 (9385): 717-31. PMID:12957096. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14234-1.
- 15 Roberts WC, Ferrans VJ, Levy RI, Fredrickson DS (May 1973). Cardiovascular pathology in hyperlipoproteinemia. Anatomic observations in 42 necropsy

- patients with normal or abnormal serum lipoprotein patterns. *Am. J. Cardiol.* 31 (5): 557–70. PMID:4698125. DOI:10.1016/0002-9149(73)90323-8.
- 16 Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, et al (August 1998). Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 98 (6): 509–18. PMID:9714107.
 - 17 Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, Nihoyannopoulos P (December 1998). Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 80 (6): 583–90. PMID:10065027.
 - 18 Ozumi K, Tasaki H, Yamashita K, et al (2005). Valvular and supravalvular aortic stenosis in heterozygous familial hypercholesterolemia, a case report (PDF). *J. Atheroscler. Thromb.* 12 (5): 289–93 . PMID:16205026.
 - 19 Brook GJ, Keidar S, Boulous M, et al (June 1989). Familial homozygous hypercholesterolemia: clinical and cardiovascular features in 18 patients. *Clin Cardiol* 12 (6): 333–8 . PMID:2736820.
 - 20 Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. 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* 1973;52(7):1544-68.
 - 21 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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* 2013;doi:10.1093/eurheartj/eh273.
 - 22 Seftel HC, Baker SG, Sandler MP et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. *British Medical Journal* 1980;281(6241):633-6.
 - 23 Moorjani S, Roy M, Gagne C et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis* 1989;9(2):211-6.
 - 24 Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202–07.
 - 25 Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262–268.
 - 26 Walma EP, Visseren FLJ, Jukema, JW, et al. The practice guideline 'Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia' of the Dutch Health Care Insurance Board. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150:18-23
 - 27 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011;32:1769–1818.
 - 27 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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.* 2011 Jul;217(1):3-46.
 - 28 Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011. *Nederlands Huisartsen Genootschap.* Utrecht 2011. ISBN 978 90 313 91769.
 - 29 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;55(1):14-28.
 - 30 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113
 - 31 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Lojuxta® (lomitapide). Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000. EMA/CHMP/274464/2013.

- 32 Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000;150(2):421-428.
- 33 Marais AD, Firth JC, Blom DJ. Homozygous familial hypercholesterolemia and its management. *Seminars in Vascular Medicine* 2004;4(1):43-50.
- 34 Tonstad S, Thompson GR. Management of Hyperlipidemia in the Pediatric Population. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2004;6(5):431-437.
- 35 DeMott K, Nherera L, Shaw E, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
- 36 Thompson GR, Group H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198(2):247-255.
- 37 Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2012;19:1043-1060.
- 38 Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. 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* 2011;5:S1-S8.
- 39 Awan Z, Alrasadi K, Francis GA. Vascular calcifications in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008;28: 777-785.
- 40 Mipomersen SmPC: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM337472.pdf>
- 41 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013. 19 December 2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf
- 42 Summary of Product Characteristics Lojuxta®. EMA 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002578/WC500148549.pdf
- 43 Perry CM. Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2013;13(4):285-96. doi: 10.1007/s40256-013-0030-7.
- 44 Cuchel M, Bloedon LT, Szapary, et al. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2007; 356 (2): 148-156.
- 45 Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008;5(8):497-505. doi: 10.1038/ncpcardio1250.
- 46 ABBREVIATED CLINICAL STUDY REPORT: PROTOCOL AEGR-733-012. Lomitapide. A Phase III, Long Term, Open Label, Follow on Study of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Inhibitor 'lomitapide' (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. March 31 2014.
- 47 Supplement to: Cuchel M, Meagher EA, Theron H. dT, et al., for the Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;

- 381: 40-46 (published on line ahead of print Nov 2. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0).
- 48 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Apheresis treatment does not affect the lipid-lowering efficacy of lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2012; 126:A17396. NLA 2012, Poster 183.
- 49 www.fda.gov (FDA Home > Drugs > Drug Information (Drug@FDA) > selecteer 'Juxtapid').
- 49 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
- 50 Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, et al. Treatment of symptomatic HyperLp(a) lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study. *Atherosclerosis Supplements* 2009; 10: 89–94.
- 51 Hovland A, Marcovina S, Hardersen R, et al. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein (a) particles. *Transfusion and Apheresis Science* 2012; 46: 73–76.
- 52 Panno MD, Cefalù AB, Averna MR. Lomitapide: a novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology* 2014, 9:19-32.
- 53 Landelijk expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en Vaatziekten. <http://www.leefh.nl/familiaire.php>.
- 54 Stalenhoef AFH. De plaats van LDL-afereze bij de preventie van coronaire hartziekte. *Mediator* 1996, vol. 7, issue 3, pp. 10-12.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, ID, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Follow-up duur	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
-Cuchel, 2013 ² -EPAR, 2013 ³¹	eenarmig, open label, klinisch onderzoek; fase III; <i>UP1002/AEGR-733-005</i> (B) [ITT analyse]	29	<ul style="list-style-type: none"> - HoFH: op basis van klinische parameters of door vastgestelde mutaties in beide allelen van LDL-receptor; - maximaal behandeld met medicatie met/zonder aferese; - ≥ 18 jr (gemidd. 30,7 jr) - 55% man, 45% vrouw 	lomitapide: dosisescalatie 5 mg/dag tot maximaal tolereerbaar (max. 60 mg/dag) mediaan: 45 mg/dag wk 26 40 mg/dag wk 78	deel I: wk 0- 26: effectiviteit deel II: wk 27 – 78: continuering	prim. eindpunt: Δ LDL-C 26 wkn sec. eindpunten: <ul style="list-style-type: none"> - Δ LDL-C 56,78 wkn - Δ andere lipidenwaarden - lange termijn veiligheid - Δ hepatisch vetpercentage - farmacokinetiek lomitapide 	ongecontroleerde studie van zeer beperkte omvang
HoFH : Homozygote Familiäre Hypercholesterolemie PP : Per Protocol ITT : Intention To Treat							

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Perry CM. 2013 ⁴³	Review artikel
Samaha et al. 2013 ⁴⁵	Niet juiste doelgroep: patiënten met gematigde hypercholesterolemie.
Cuchel et al. 2007 ⁴⁴	Fase II dosis-escalatie studie (UP1001) met lomitapide bij 6 patiënten met HoFH om veiligheid, verdraagbaarheid en effecten op lipiden te onderzoeken

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA/CHMP	2013	EMA/CHMP/748108/2013, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders ⁴¹
EMA / CBG	2013	Samenvatting van de productkenmerken van lomitapide (Lojuxta [®]) ⁴²
EMA / CBG	2013	European Public Assessment Report (EPAR) lomitapide (Lojuxta [®]) ³¹
ESC/EAS	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) ²⁷
EAS	2013	Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the EAS ²¹
EAS	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 EAS ³
CVZ	2006	Walma EP, Visseren FLJ, Jukema, JW, et al. The practice guideline 'Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia' of the Dutch Health Care Insurance Board ²⁶
NHG	2006	Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie ¹³
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA) EMA: European Medicines Agency NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap ESC: European Society of Cardiology EAS: European Atherosclerosis Society		

Bijlage 4: Gunstige effecten van lomitapide voor behandeling HoFH bij patiënten ≥ 18 jaar in combinatie met optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie na 26/56/78 wkn²

	<i>studie UP1002/AEGR-733-005 [Cuchel, 2013²</i>		
	<i>Gebruikelijke behandeling + lomitapide (n=29)</i>	<i>Verskil (95% BI)</i>	<i>p- waarde</i>
primair eindpunt			
LDL-cholesterol (gemiddelde \pm SD) in mmol/L: - baseline (t=0)	8,7 \pm 2,9		
- t=26 wkn	4,3 \pm 2,5		
Δ LDL-cholesterol tov baseline in %		-50 [-62; -39]	< 0,0001
secundaire eindpunten			
LDL-cholesterol (gemiddelde \pm SD) in mmol/L: - t=56 wkn	5,1 \pm 3,2		
Δ LDL-cholesterol tov baseline in %		-44 [-57; -31]	< 0,0001
LDL-cholesterol (gemiddelde \pm SD) in mmol/L: - t=78 wkn	5,4 \pm 3,4		
Δ LDL-cholesterol tov baseline in %		-38 [-52; -24]	< 0,0001
totaal cholesterol (gemiddelde \pm SD) in mmol/L: - baseline (t=0)	11,1 \pm 3,5		
- t=26 wkn	6,1 \pm 2,9		
Δ totaal cholesterol tov baseline in %		-46 [-56; -35]	< 0,0001
triglyceriden (mediaan, bereik) in mmol/L: - baseline (t=0)	1,0 (0,4 - 2,9)		
- t=26 wkn	0,5 (0,1 - 1,7)		
Δ triglyceriden tov baseline in %		-45 [-61; -29]	< 0,0001
HDL-cholesterol (gemiddelde \pm SD) in mmol/L: - baseline (t=0)	1,1 \pm 0,3		
- t=26 wkn	1,0 \pm 0,4		
Δ HDL-cholesterol tov baseline in %		-12 [-20; -4]	< 0,0001
HoFH : Homozygote Familiare Hypercholesterolemie			
HR: Hazard Ratio			
BI: Betrouwbaarheidsinterval			

Bijlage 5: Ongunstige effecten van lomitapide voor behandeling van volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) toegevoegd aan gebruikelijke behandelingen^{31,42}

	lomitapide (n=35)
Geneesmiddel-gerelateerde bijwerking gemeld: n (%)	32/35 (88,8%)
Meest frequent	Vaak ($\geq 1:100$) – zeer vaak ($\geq 1:10$)
diarree	28/35 =%
misselijkheid	21/35 =%
dyspepsie	11/35 =%
braken	12/35 =%
opgezetten buik	9/35 =%
buikpijn	8/35 =%
obstipatie	7/35 =%
flatulentie	6/35 =%
Verhoogde alanine-aminotransferase	8/35 =%
Verhoogde aspartaataminotransferase	5/35 =%
pijn in bovenbuik	7/35 =%
gastritis	2/35 =%
gastro-oesofageale refluxaandoening	2/35 =%
Hepatische steatose	2/35 =%
Hepatotoxiciteit	1/35 =%
Geneesmiddel-gerelateerde ernstige bijwerking gemeld: n (%)	6/29 (21%)
diarree	4/29 (14%)
braken	3/29 (10%)
buikpijn/opgezetten buik	2/29 (7%)
Discontinuatie vanwege geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen: n (%)	4/29 (14%)

Kostenconsequentieraming lomitapide
Lojuxta® bij de behandeling van homozygote
familiaire hypercholesterolemie (HoFH)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 2 april 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2014106691
Volgnummer	2015002252
Contactpersoon	Jolanda de Boer, arts +31 (0)20 797 85 23
Auteur	Caroline van der Meijden, Ph.D.
Afdeling	Pakket, sector Zorg

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—7
1.3	Substitutie—7
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—8
2	Kostenconsequentieraming—9
3	Conclusie—12
4	Referenties—13

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als lomitapide (Lojuxta®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie

Lomitapide (Lojuxta®) is geïndiceerd als aanvulling bij een vetarm dieet en andere lipidenverlagende geneesmiddelen met of zonder low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). Indien mogelijk, moet genetisch worden bevestigd dat er sprake is van HoFH. Andere vormen van primaire hyperlipoproteïnemie en secundaire oorzaken van hypercholesterolemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) moeten worden uitgesloten.¹

Patiëntenpopulatie

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat toevoeging van lomitapide aan optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (medicatie en LDL-afereze) bij de behandeling van volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van optimale gebruikelijke lipidenverlagende therapie (medicatie en LDL-afereze).

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Deze KCR stelt een raming op voor de gehele geregistreerde indicatie. Deze komt overeen met de patiëntenpopulatie welke in de klinische studies is onderzocht. Daarnaast zal gekeken worden wat de financiële consequenties zijn bij een beperktere toepassing. De reden voor het kijken naar een beperktere indicatie is dat Nederlandse specialisten aangeven dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een lomitapide behandeling beperkter is dan de geregistreerde indicatie. Mogelijk wordt de inzet nog verder beperkt, dus ook voor een derde beperkte groep patiënten worden de kosten geraamd.

Op dit moment zijn er in Nederland 74 patiënten op genetische basis en klinische gegevens gekarakteriseerd met HoFH.^{2,3} Van de 74 patiënten waren er ongeveer 25 patiënten die genetisch dubbele heterozygoten zijn. De HoFH patiënten zouden dan gevormd worden door 49 patiënten (74-25). Daarbinnen zijn er nog iets van 8 patiënten waarvoor lomitapide behandeling noodzakelijk is, omdat activiteit van de LDL-receptoren ontbreekt en zij ondanks de huidige behandelmogelijkheden, nog hoge LDL-C waarden hebben. Een klinische expert heeft aangegeven geen co-morbiditeiten te kennen waardoor het middel niet zou kunnen worden ingezet.

De aanvrager heeft het aantal potentiële patiënten gesteld op negentien. De onderbouwing hierbij is onvoldoende duidelijk, waardoor deze raming bij de beperktere toepassingen uitgaat van 49 en 8 patiënten.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met indicatie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met lomitapide

	<i>I Aantal op basis van de geregistreerde indicatie</i>	<i>II Aantal bij een beperktere toepassing</i>	<i>III Aantal bij een zeer beperkte toepassing</i>
HoFH patiënten in Nederland op basis van mutaties en klinisch beeld	74	74	74
HoFH patiënten minus de dubbele heterozygote patiënten	n.v.t.	49	49
Aantal patiënten met genetisch zuiver homozygote HoFH die volgens de expert niet uitkomen met statines	n.v.t.	n.v.t.	8
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor lomitapide in aanmerking komt	74	49	8

n.v.t. = niet van toepassing

1.2 Indicatieverbreding

Het aantal patiënten dat de heterozygote vorm van familiale hypercholesterolemie heeft ligt aanzienlijk hoger dan de homozygote vorm, namelijk 1 op 240 inwoners.^{4*} Dit komt neer op ongeveer 70.000 patiënten in Nederland. De heterozygote populatie is niet de geregistreerde indicatie, desalniettemin zijn er aanwijzingen om

*

aan te nemen dat lomitapide op termijn ook bij een deel van deze patiënten zou kunnen worden ingezet. Zo is uit de EPAR op te maken dat de fase 3 studie ook bij patiënten met heterozygote hypercholesterolemie is uitgevoerd.⁵ Het is onduidelijk of deze patiënten, bij wie hart- en vaatziekten op jonge leeftijd kunnen voorkomen, momenteel voldoende geholpen zijn met het huidige behandelarsenaal aan voedingsadviezen en medicatie. Daarom is er kans op een mogelijke uitbreiding van de indicatie naar heterozygote patiënten, plus een mogelijke off-label toepassing in de periode voorafgaand aan de registratie van die indicatie-uitbreiding.

1.3 Substitutie

Aangezien lomitapide een aanvulling is op bestaande behandelingen is geen sprake van substitutie.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

De dosering voor de individuele patiënt hangt af van de effectiviteit en de verdraagzaamheid. De SmPC tekst raadt aan om te beginnen met 5 mg, en na twee weken deze dosis te verhogen tot 10 mg, vervolgens na telkens vier weken kan dan de dosis verhoogd worden tot 20, 40 of de maximale dosering van 60 mg. Volgens de aanvrager is de gemiddelde dosering de eerste 26 weken 30,3 mg. De gemiddelde dosering in de continueringsfase is 43,7 mg. Deze KCR beperkt de titratiefase echter tot de vier maanden zoals vermeld in de SmPC tekst. Dan komt het aantal capsules per patiënt gemiddeld uit op 1,34. In de continueringsfase komt het aantal capsules uit op 2,22.^{6,†}

De capsules zijn beschikbaar in drie sterktes: 5 mg, 10 mg, en 20 mg. Uitgifte vindt plaats per 28 capsules. Voor alle drie de sterktes geldt de prijs van €20.910 per 28 capsules. Dit brengt de prijs per capsule op €746,79.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van lomitapide bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

	Titratie-fase (4x 28 dagen)	Continuerings-fase (verdere eerste jaar en daarna)
aantal capsules /dag*	1,34	2,22
inkoopkosten per tablet (A.I.P.)	€ 746,79	€ 746,79
Totale kosten per 28 dagen	€ 27.956,-	€ 46.366
Totale kosten per fase	€ 112.000,-	€ 417.000,-
Totale kosten eerste jaar		€ 529.000,-
Totale kosten vervolgjaren		€ 603.000,-

* Dit is gebaseerd op de gemiddelde doseringen in de fase III studie. De aantallen tabletten zijn bepaald op basis van het titratieschema en de aantallen welke de patiënten in de studie gemiddeld innamen.

1.5 Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Vanwege de medische behoefte gaat deze raming ervan uit dat in het eerste jaar 60% van de patiënten met lomitapide behandeld worden, en de volgende jaren 100%.

[†] "the maximum dose was 5 mg in one patient; 20 mg in five; 40 mg in six, and 60 mg in 11 at the end of the efficacy phase".

- Deze raming houdt geen rekening met therapietrouw, omdat de middelen wel door de patiënten worden afgehaald.
- Er wordt rekening mee gehouden dat 20% van de patiënten die met de behandeling begint, de therapie niet zal afmaken (percentages zijn gebaseerd op de studie van Cuchel et al. 2013).⁶
- De combinatie van marktpenetratie en therapietrouw, brengt de percentages patiënten die het middel zullen krijgen op 60%, 88%, en 80% voor 2016, 2017, en 2018.

2 Kostenconsequentieraming

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer lomitapide aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH). In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van lomitapide aan het behandelarsenaal voor indicatie

jaar	Markt- penetratie & uitval	Aantal patiënten	Totale kosten voor eerste jaar (€529.000 p.p.)	Totale kosten voor latere jaren (€603.000 p.p.)	Totale kosten per jaar
2016	60%	8	€ 2.543.340		€ 2.543.340
		49	€ 15.577.956		€ 15.577.956
		74	€ 23.525.892		€ 23.525.892
2017	88%	8	€ 1.692.800	€ 2.315.520	€ 4.008.320
		49	€ 10.368.400	€ 14.182.560	€ 24.550.960
		74	€ 15.658.400	€ 21.418.560	€ 37.076.960
2018	80%	8		€ 3.862.183	€ 3.862.183
		49		€ 23.655.870	€ 23.655.870
		74		€ 35.725.191	€ 35.725.191

* p.p. = per patiënt

Naast financiële consequenties op het farmaciebudget kent opname van lomitapide in het geneesmiddelenvergoedingssysteem ook de financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ). Zo gaat behandeling met lomitapide gepaard met specifieke controles als leverfunctietesten, op progressieve leverziekte[†] en kosten voor dieetsupplementen vanwege de verminderde resorptie van vetoplosbare voedingsmiddelen. Aegerion biedt aan de kosten van de dieetsupplementen voor haar rekening te nemen. Het eerste jaar zal in ieder geval maandelijks een leverfunctietest worden afgenomen (ALAT, ASAT, GGT, alkalische fosfatase, LDH, bilirubine, albumine, PT).⁷ Daarnaast is jaarlijkse controle op aanwijzingen voor progressieve leverziekte nodig dmv scan- en biomarkerbeoordelingen. De kosten voor laboratoriumonderzoek lijken gering (€1 tot €4), behalve de kosten voor een scan om weefselelasticiteit vast te stellen (à €87,66). De kosten die gepaard gaan met poliklinische bezoeken voor uitvoering en interpretatie van de testen zijn onduidelijk (à €57 per bezoek). De kosten voor de controles zullen naar verwachting leiden tot extra uitgaven voor het BKZ, maar deze zijn naar verhouding tot de medicijnprijs gering.

[†] Scans om weefselelasticiteit vast te stellen, Gamma-GT en serumalbumine, hs-CRP, BSE, CK-18, Nash-test of ELF, ASAT/ALAT-ratio, FIB-4-score, fibrotest.

Opname op lijst 1B van het GVS van lomitapide (Lojuxta®) bij de geregistreerde indicatie gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €24 tot €36 miljoen. Als de inzet beperkt wordt tot de patiënten die door (nagenoeg) ontbreken van LDL-receptoractiviteit, zijn aangewezen op lomitapide, indien niet wordt uitgekomen met de reeds beschikbare LDL verlagende middelen (incl. LDL-afarese), dan zouden de kosten zich beperken tot €4 miljoen. Naast de kosten voor het farmaciebudget zullen er extra kosten voorkomen binnen het budgettair kader zorg.

¹ SmPC lomitapide (Lojuxta®).

² Informatie van een Nederlands klinisch expert.

³ B. Sjouke, D.M. Kusters, I. Kindt, et al. Eur. Heart J. 2014.

⁴ <http://www.leefh.nl/familiaire.php>

⁵ EPAR Lojuxta Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000, 2013; pagina 46/107).

⁶ Cuchel M, Meagher E.A., du Toit Theron H., et al. the Lancet, 2012; 381(9860):40-6.

⁷ <http://www.uwbloedserieus.nl/aanvraagformulier.php?id=250>.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 16 februari 2015

21^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 6** **lomitapide, (Lojuxta®), 1B**

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Als gevolg van de verstoorde functie van de LDL-receptor kunnen patiënten met HoFH (homozygote familiale hypercholesterolemie), indien onbehandeld, geconfronteerd worden met zeer hoge LDL-C waarden. De literatuur beschrijft onbehandelde waarden van 12-31 mmol/L (normaal 2,5 mmol/L).

15 Wanneer met bestaande farmacotherapie én LDL-afereze niet het gewenste resultaat wordt bereikt, is lomitapide momenteel het enige geregistreerde geneesmiddel om, als aanvulling op de gebruikelijke behandeling, het LDL-C verder te kunnen laten dalen. Op basis van het geprognosticeerde kosten beslag van lomitapide is geen vrijstelling voor farmaco-
20 economisch onderzoek afgegeven. Mogelijk wordt door VWS een prijsafspraken met de fabrikant gemaakt. De fabrikant heeft VWS toegezegd de geneesmiddelenprijs te reduceren en een volume afspraak te maken, zodat de kostendrempel voor het indienen van een farmaco-economisch dossier niet overstegen wordt (€ 2,5 miljoen). Als een pilot is in dit geval een vrijstelling toegezegd. Mocht de prijsafspraken niet tot stand komen of de totale kosten toch hoger zijn dan 2,5 miljoen, dan zal alsnog om een farmaco-economische evaluatie worden gevraagd. In de bijgevoegde kostenconsequentieraming (KCR) zal echter worden uitgegaan van de lijstprijs, omdat de gereduceerde prijs betrouwbaar is en pas kan
25 worden vastgelegd na de huidige beoordeling. De totale kosten zullen de theoretische meerkosten zijn.

FT-rapport

Discussie

30 De WAR adviseert dat de indicatie van het middel beperkt wordt tot de behandeling van een subgroep van de homozygote FH omdat het andere middelen bij deze subgroep in het geheel niet werken en dus lomitapide de enige beschikbare behandeling is het effectiefst is. Deze subgroep zijn patiënten die geen LDL-receptor hebben en patiënten met een dubbele O mutatie. In Nederland zijn er drie klinieken die deze patiënten behandelen.
35 Met betrekking tot de selectie van de literatuur merkt een WAR-lid op dat, gezien het feit dat er minder bewijslast nodig is, ook ongecontroleerde studies bij de literatuurstudie betrokken kunnen worden.

FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

KCR

40 Inleiding

De KCR stelt een raming op voor de gehele geregistreerde indicatie. Deze komt overeen met de patiëntenpopulatie welke in de klinische studies is onderzocht. Daarnaast is gekeken wat de financiële consequenties zijn bij een beperktere toepassing. De reden voor het kijken naar een beperktere indicatie is dat volgens de fabrikant Nederlandse specialisten aangeven dat het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een lomitapide behandeling, beperkter is dan de geregistreerde indicatie.

KCR

Discussie

50 Een WAR-lid geeft aan dat het berekenen van de aantallen is gebaseerd op één studie. Om hoeveel patiënten het in Nederland gaat is onduidelijk. In de vergadering is het aantal van 64 patiënten genoemd, maar in het rapport wordt gerekend met de 49 patiënten die in de Nederlandse studie zijn gevonden. Wat is nu het juiste aantal? Het voorstel is om dit aan het veld te vragen.

55 Een WAR-lid geeft aan dat deze zich kan vinden dat de berekeningen in tabel 2 niet zijn uitgegaan van de berekeningen van de fabrikant. Dit omdat de KCR de SmPC tekst volgt en de fabrikant niet. Echter, dit WAR-lid komt op iets andere getallen uit. Het voorstel van het WAR-lid is om na de vergadering per e-mail de berekeningen in detail te bekijken.
Hypercholesterolemie kan op verschillende manieren worden vastgesteld; op basis van de

LDL-C waarden en het genetisch profiel. Een WAR-lid stelt voor om in de definitie op te nemen 'genetisch bevestigde homozygote hypercholesterolemie'. Hiermee vervalt de hoogte van de cholesterol. Het Zorginstituut geeft aan dat het middel in de praktijk mogelijk minder breed wordt ingezet dan de patiënten die op basis van het genetisch profiel zijn geïdentificeerd. Er zullen daarom in de KCR verschillende scenario's berekend worden, dus voor ruimere en beperktere patiëntenpopulaties.

KCR

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR kan zich vinden in de concept-conclusie. Hierin staat dat de indicatie van het middel beperkt wordt tot de behandeling van een subgroep van de homozygote FH omdat andere middelen bij deze subgroep in het geheel niet werken en dus lomitapide de enige beschikbare behandeling is.

Agendapunt overstijgende opmerking

De WAR vindt het lastig om een KCR te beoordelen wetende dat VWS straks een prijsafspraken zal maken met de fabrikant. Beter zouden zij het vinden om dan ook het FE-rapport te beoordelen. Met name omdat de kosten van de behandeling per patiënt zeer hoog zijn. Het Zorginstituut geeft aan dat zolang er geen FT-rapport is, waarin de WAR een positief advies geeft over de therapeutische waarde, en er geen KCR is of een andere indicatie voor een financieel risico, VWS geen prijsafspraken met de fabrikant zal maken. VWS zal dus onderhandelen over de prijs op basis van de uitkomsten van de beoordeling. Mocht het een zeer beperkte patiëntengroep betreffen die voor het middel in aanmerking komt, dan kan dit betekenen dat een mogelijke prijsafpraak van VWS met de fabrikant ongunstig kan uitpakken en de onderhandeling over een prijsafpraak niet wordt aangegaan.

25