

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 janvier 2014

**LOJUXTA 5 mg, gélule**

Boîte de 28 (CIP : 34009 276 259 9 2)

**LOJUXTA 10 mg, gélule**

Boîte de 28 (CIP : 34009 276 260 7 4)

**LOJUXTA 20 mg, gélule**

Boîte de 28 (CIP : 34009 276 261 3 5)

Laboratoire AEGERION PHARMACEUTICALS

DCI	lomitapide
Code ATC (2012)	C10AX12 (autre hypolipémiant)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »

<b>SMR</b>	Le service médical rendu par LOJUXTA en association aux autres médicaments hypolipémiants est important chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par ces traitements hypolipémiants utilisés à doses maximales associés ou non à des aphérèses.
<b>ASMR</b>	L'ajout de LOJUXTA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	LOJUXTA est un médicament de dernière intention qui doit être réservé aux patients avec HFHo non contrôlés malgré des traitements hypolipémiants bien conduits, à dose maximale, avec ou sans aphérèse
<b>Recommandations</b>	Avis favorable à l'inscription.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 31/07/2013  L'AMM a été attribuée « sous circonstances exceptionnelles » et associée à une obligation pour le titulaire de mise en place d'une étude observationnelle prospective de longue durée pour recueillir systématiquement des informations concernant les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus chez les patients traités par le lomitapide, avec une obligation de soumission de rapports annuels qui seront évalués à chaque réévaluation annuelle. L'AMM est également accompagnée d'un PGR (cf. paragraphe 8.2.3.)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I  Prescription soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2012 C : Système cardio-vasculaire C10 : Hypolipémiants C10A : Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AX : Autres hypolipémiants C10AX12 : Lomitapide

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité LOJUXTA (lomitapide) qui a obtenu une AMM le 31/07/2013 "sous circonstances exceptionnelles" avec ; l'obligation pour le laboratoire exploitant de réaliser une étude de suivi (cf. ci-dessus).

Le lomitapide est un hypolipémiant ayant un nouveau mécanisme d'action. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT) qui assure la liaison et le transport de molécules individuelles de lipides entre les membranes. La PMT joue un rôle clé dans l'assemblage des lipoprotéines contenant de l'apo B dans le foie et les intestins. L'inhibition de la PMT diminue la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides transportés par des lipoprotéines, notamment du cholestérol et des triglycérides.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lojuxta est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).

L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible. D'autres formes d'hyperlipoprotéïnémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues. »

## 04 POSOLOGIE

Cf. RCP.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) circulant. La forme homozygote (HFHo), très rare (prévalence de 1/1 million) et sévère, est caractérisée par la présence dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes cutanés, tendineux), de taux de LDL-cholestérol >3,30 g/L et d'artériopathie.

Le diagnostic individuel de l'hypercholestérolémie familiale constitue la première étape d'exploration et de prise en charge d'une famille à haut risque de maladie cardiovasculaire. Il doit être le plus précoce possible, à la phase silencieuse et réversible de la maladie artérielle.

L'hypercholestérolémie familiale sévère est prise en charge par les centres spécialisés dans les maladies héréditaires du métabolisme. Le pronostic est directement fonction de l'âge du patient, de son taux de LDL-c et de son exposition artérielle permanente à un excès fixe de LDLc depuis la naissance. Sans traitement, le risque de mort subite avant 40 ans est multiplié par 50 par comparaison à la population générale.

L'objectif du traitement est de réduire les taux de LDL-c afin de prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires.

La prise en charge repose sur la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des particules de LDL-c peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse doit être associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Chez certains patients chez lesquels les valeurs cibles de LDL-c ne peuvent être atteintes avec les hypolipémiants disponibles, il existe un besoin thérapeutique auquel pourrait répondre LOJUXTA.

---

<sup>1</sup> Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

<sup>2</sup> ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autres traitements indiqués en association aux traitements hypolipémiants à doses maximales chez des patients avec HFHo non contrôlée.

Les autres médicaments disponibles dans la prise en charge de l'HFHo sont les suivants :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CRESTOR (rosuvastatine) Astra Zeneca	Non	Hypercholestérolémie familiale homozygote, en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.	2/02/2005	SMR important  ASMR III par rapport aux autres statines.	OUI
EZETROL (ezetimibe) MSD	Non	EZETROL en association avec une statine est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (ex : aphérese des LDL).	26/11/2003	SMR important  En association avec une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote : ASMR III par rapport à la colestyramine	OUI
INEGY (simvastatine+e zetimibe) MSD	Non	INEGY est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (ex : aphérese des LDL).	21/09/2005	SMR important  INEGY (association fixe de ézetimibe 10 mg et de simvastatine 20 et 40 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise séparée des deux principes actifs.	OUI

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 06.2 Autres technologies de santé

Une aphérese du LDL-c peut être proposée chez certains patients.

#### ► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la stratégie thérapeutique.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	OUI	HFHo
Royaume-Uni	OUI	HFHo
Italie	OUI	HFHo
Allemagne	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

La demande du laboratoire repose une étude de phase III (AEGR-733-012), non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du lomitapide, en association aux traitements hypolipémiants stabilisés en cours\*, en termes de réduction des taux de LDL-cholestérol (LDL-c) par rapport à l'inclusion, chez 29 patients avec HFHo suivis pendant 26 semaines. Un suivi de la tolérance jusqu'à 78 semaines était également prévu.

\* traitement incluant : statines, ézétimibe, fibrates, cholestyramine, niacine et aphérèse le cas échéant.

Critères d'inclusion : patients adultes ( $\geq 18$  ans) avec :

- Un diagnostic documenté de HFHo définie par un des critères suivants :
  - o Mutations génétiques documentées sur les 2 allèles du récepteur au LDL (LDL-R) ou sur des allèles connus pour affecter la fonctionnalité du LDL-R ou,
  - o Activité du LDL-R sur les fibroblastes cutanées  $<20\%$  à la normale ou,
  - o Triglycérides (TG)  $<3$  g/l et cholestérol total (CT)  $>5$  g/l sans traitement et CT  $> 2,5$  g/l sans traitement chez les 2 parents.
- Acceptant de poursuivre leur traitement en cours jusqu'à la fin de l'étude (26 semaines),
- Poids corporel compris entre 40 et 136 kg.

Traitement :

Tous les patients ont été traités par le lomitapide en plus de leur traitement hypolipémiant qui devait être stable depuis 6 semaines et qui n'a pas été modifié pendant la durée de l'étude.

Le lomitapide a été administré à la dose initiale de 5 mg/jour pendant deux semaines ; l'administration du lomitapide a ensuite été effectuée par titration forcée jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée (60 mg/j), avec une augmentation des doses toutes les 4 semaines. Dans de rares cas, la dose a été augmentée jusqu'à 80 mg/jour.

Critère principal de jugement : pourcentage de réduction des taux de LDL-c à 26 semaines par rapport au taux à l'inclusion.

Résultats :

A l'inclusion les patients étaient traités par :

- Statines pour 93,1% des patients,
- Ezétimibe pour 75,9%,
- Résines échangeuses d'ions pour 3,4%,
- Acide nicotinique pour 10,3%,
- Aphérèse pour 62,1%.

La majorité des patients ont reçu un traitement par statine à dose maximale et tous les patients ont reçu de l'ézétimibe à la dose recommandée dans l'AMM, 10 mg/j.

Le taux de LDL-c moyen était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64].

Après 26 semaines de traitement une réduction significative des taux de LDL-c a été observée avec l'ajout de lomitapide aux traitements hypolipémiants en cours ; le taux de LDL-c moyen à l'inclusion était de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] ; à la fin de l'étude il était de 1,896 g/l [1,499 ; 2,292], soit une réduction de 40,1% [-51,9, -28,2], p<0,001.

Parmi les 29 patients inclus dans l'analyse d'efficacité 23 ont terminé l'étude.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude (non comparative, ouverte, faible effectif), ses résultats doivent être interprétés avec prudence.

*Le choix de cette méthodologie et l'absence d'un placebo comme comparateur dans cette étude devra être discuté avec l'expert.*

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1. Issue des études Cliniques

Dans l'étude AEGR-733-012, des effets indésirables ont été observés chez 25/29 patients (86,2%). Ces effets indésirables ont été qualifiés de sévères chez 27,8% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ont été (observés chez plus de 10 patients, >30%) :

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, dyspepsies..) : 93,1%,
- Infections (grippe, nasopharyngite, gastroentérite) : 58,6%.

Au cours de cette étude, des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez 6 patients : 4 pour diarrhée, 1 pour céphalée et 1 pour gastro-entérite.

### 8.2.2. Issue du RCP

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus graves pendant le traitement étaient des taux anormaux des aminotransférases observés chez 7% des patients

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des effets gastro-intestinaux, rapportés chez 27 (93 %) des 29 patients dans l'essai clinique de phase 3. Une diarrhée est survenue chez 79 % des patients, des nausées chez 65 %, une dyspepsie chez 38 % et des vomissements chez 34 %. D'autres effets rapportés chez au moins 20 % des patients comprennent des douleurs abdominales, une gêne abdominale, une distension abdominale, de la constipation et de la flatulence. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment pendant la phase d'augmentation de doses par paliers et diminuaient une fois que la dose maximale de lomitapide tolérée était déterminée chez les patients ».

### 8.2.3. Plan de Gestion des Risques

#### Risques identifiés et informations manquantes :

Risques importants identifiés :	Effets hépatiques (élévation des ALAT, stéatoses) Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, perte de poids, malabsorption) Interaction avec les statines
Risques potentiels identifiés	Fibrose hépatique Tumeur hépatique primaire Tumeurs intestinales Tumeurs pancréatiques Mésusage Grossesse
Données manquantes :	Utilisation pendant la grossesse, chez les enfants, avec l'alcool, chez les patients non caucasiens, Maladie hépatique préexistante, utilisation concomitante avec des agents hépatotoxiques, interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4

### **Mesures additionnelles de minimisation du risque :**

« Le titulaire de l'AMM doit fournir un kit de formation avant le lancement, à l'intention de tous les médecins susceptibles de prescrire/utiliser le lomitapide.

Le kit de formation pour les médecins doit contenir:

- le résumé des caractéristiques du produit
- le guide du prescripteur
- des cartes d'alerte des patients
- des brochures destinées aux patients

Le titulaire de l'AMM doit convenir du contenu et du format des matériels éducatifs, ainsi que d'un plan de communication, avec l'autorité nationale compétente dans chacun des États membres avant la distribution sur leur territoire. »

## **08.3 Résumé & discussion**

### **Principales données d'efficacité :**

La demande du laboratoire repose sur une étude ouverte (AEGR-733-012), ayant comparé l'effet de l'ajout du lomitapide à un traitement hypolipémiant stabilisé en cours\*, chez 29 patients avec HFHo suivis pendant 26 semaines. Un suivi de la tolérance jusqu'à 78 semaines était également prévu.

\* traitement incluant : statines, ézétimibe, fibrates, cholestyramine, niacine et aphérese le cas échéant.

Après 26 semaines de traitement, l'ajout de lomitapide s'est accompagné d'une réduction du taux de LDL-c chez les 23 patients ayant terminé l'étude ; les taux de LDL-c sont passés de 3,364 g/l [1,52 ; 5,64] à l'inclusion à 1,896 g/l [1,499 ; 2,292], à la fin de l'étude, soit une réduction de 40,1% [-51.9, -28.2], p<0,001.

### **Principales données de tolérance :**

Les principaux effets indésirables observés sont gastro-intestinaux (93 %) incluant diarrhées (79 %), nausées (65 %), dyspepsie (38 %), vomissements (34 %) et des douleurs abdominales, gênes abdominales, distensions abdominales, constipations et flatulences (20 %)

Les effets indésirables les plus graves pendant le traitement étaient des taux anormaux des ALAT observés chez 7% des patients.

### **Discussion :**

Compte tenu de la méthodologie de l'étude (ouverte, faible effectif), les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

La Commission regrette l'absence de bras comparateur dans cette étude et le choix méthodologie « ouvert » fait par le laboratoire qui ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet observée d'autant qu'une étude de type croisé aurait pu être réalisée avec un faible nombre de sujets.

## **08.4 Programme d'études**

L'AMM a été attribuée « sous circonstances exceptionnelles ». Elle est associée à une obligation pour le titulaire de mettre en place une étude observationnelle prospective de longue durée pour recueillir systématiquement des informations concernant les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus chez les patients traités par le lomitapide.

La demande stipule que : « Sur la base du protocole approuvé par le CHMP, le demandeur mènera une étude clinique avec des critères d'évaluation de substitution appropriés pour les résultats vasculaires utilisant des techniques d'imagerie pour surveiller la fonction vasculaire, la stabilisation et/ou la régression de la maladie ». Un rapport annuel doit être fourni et le rapport final est prévu au plus tard le 31 décembre 2019.



## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie familiale repose sur le respect de mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'hypolipémiants ; les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteintes des objectifs, être associées à l'ézétimibe ou la cholestyramine. Des aphérèses des LDL peuvent également être envisagées. La prise en charge médicamenteuse reste associée aux conseils hygiéno-diététiques.

### **Place de LOJUXTA dans la stratégie thérapeutique**

Chez les adultes atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote non contrôlée par les hypolipémiants disponibles, LOJUXTA peut être proposé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et en association aux traitements hypolipémiants en cours à doses maximales, avec ou sans aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL),.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), est une maladie très rare et sévère, caractérisée par la présence, dès l'enfance de dépôts extravasculaires de cholestérol, de taux de LDL élevé (>3,30 g/L) et d'artériopathie. Les affections cardiovasculaires favorisées par ces dyslipidémies peuvent engager prématurément le pronostic vital par suite de complications.

► Chez la majorité des patients présentant une HFHo, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des hypolipémiants disponibles (statines -rosuvastatine et simvastatine- ézétimibe et cholestyramine).

► LOJUXTA (lomitapide) entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Son rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Il s'agit d'un traitement de dernière intention qui doit être réservé aux patients adultes présentant une HFHo, non contrôlés malgré des traitements hypolipémiants bien conduits à dose maximale, avec ou sans aphérèse, en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par l'hypercholestérolémie familiale homozygote est estimé faible compte de la rareté de cette affection (prévalence :1 cas par million).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan maladies rares).

Au vu des données disponibles portant sur 29 patients suivis dans l'essai de phase III non comparatif qui utilise comme critère intermédiaire la baisse du taux de LDL-c, l'impact du traitement par lomitapide sur la réduction de taux d'évènements cardiovasculaires chez ces patients n'est pas quantifiable.

Par ailleurs, l'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié et des effets indésirables graves notamment hépatiques ont été rapportés.

Il n'est pas attendu d'impact de LOJUXTA sur le système de soins dans la mesure où ce traitement ne devrait pas se substituer aux aphérèses.

La réponse au besoin de santé publique est difficilement appréciable à ce stade.

En conséquence, au vu des données disponibles et compte tenu de la rareté de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LOJUXTA dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOJUXTA en association aux autres médicaments hypolipémiants est important chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlés par ces traitements hypolipémiants utilisés à doses maximales associés ou non à des aphérèses.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'ajout de LOJUXTA à un traitement hypolipémiant optimal, utilisé à doses maximales, associé ou non à des aphérèses, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) non contrôlée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

## 010.3 Population cible<sup>1</sup>

La population cible de LOJUXTA correspond aux patients adultes présentant une HFHo, non contrôlés par les hypolipémiants disponibles sur le marché utilisés à doses maximales. Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- La prévalence de l'HFHo est de 1/1 million, ce qui rapporté à la population française représente 65 patients.
- La proportion de ces patients non contrôlés par les hypolipémiants disponibles sur le marché n'est pas connue.

**Au total, la population cible de LOJUXTA est au maximum de 65 patients.**

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

Médicament d'exception

### ► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

### ► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place de :

- un registre exhaustif des patients français permettant le suivi du bon usage de ce médicament et de sa tolérance à long terme.
- une étude permettant d'estimer la quantité d'effet de LOJUXTA dans l'indication de l'AMM sur le LDL-cholestérol. Un schéma croisé pourra être utilisé.

**ANNEXE :**  
**Plan de Gestion des Risques**

Safety Concern	Planned action(s)
<b>Important identified risks</b>	
Hepatic effects (elevated aminotransferases, hepatic steatosis)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of specific hepatic abnormalities (see Section 2.2 of RMP)</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Gastrointestinal effects (nausea, diarrhoea, weight loss, malabsorption of fat soluble vitamins, decline in essential fatty acids)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of specific gastrointestinal effects (see Section 2.2 of RMP)</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Interaction with statins	Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.
<b>Important potential risks</b>	
Hepatic fibrosis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of specific hepatic abnormalities (see Section 2.2 of RMP)</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Primary hepatic tumours	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of hepatic tumours.</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Small intestinal tumours	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of small bowel/ intestinal tumours.</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Pancreatic tumours	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Expedited reporting of pancreatic tumours.</li> <li>3. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide</li> </ol>
Off label use	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Unintended pregnancy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review as AESI in PSURs.</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>

	3. Pregnancy exposure registry.
<b>Important missing information</b> Use during pregnancy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of pregnancy cases in PSURs.</li> <li>2. Pregnancy exposure registry.</li> <li>3. Expedited reporting of major congenital anomalies</li> </ol>
Use in the paediatric population	Routine pharmacovigilance activities, including review of paediatric cases in PSURs
Use with alcohol	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of cases in PSURs.</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Use in non-Caucasian patients	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of cases in PSURs.</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide.</li> </ol>
Pre-existing hepatic disease	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of cases in PSURs</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide</li> </ol>
Concomitant use with potential hepatotoxic agents	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of cases in PSURs</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide</li> </ol>
Interaction with weak CYP3A4 inhibitors	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Routine pharmacovigilance activities, including review of cases in PSURs</li> <li>2. Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER): Observational registry of patients treated with lomitapide</li> <li>3. DDI programme and PBPK modeling</li> </ol>