

Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Volanesorsen (Waylivra®)

Akcea Therapeutics Germany GmbH

Modul 3 A

Familiäres Chylomikronämiesyndrom

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

Stand: 12.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	65
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz von FCS bzw. LPLD	26
Tabelle 3-2: Untere und obere Grenze für die geschätzte Prävalenz von FCS	27
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	49
Tabelle 3-12: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	50
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	51
Tabelle 3-14: Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Waylivra®	56
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit FCS-Patienten (n = 86).....	61
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen	68
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Klinisch relevante Veränderungen und Symptome von FCS.	13
Abbildung 3-2: Körperliche Symptome bei FCS-Patienten.....	16
Abbildung 3-3: Verlauf einer akuten Pankreatitis bei schwerer Hypertriglyzeridämie.....	17
Abbildung 3-4: Kognitive und psychische Symptome bei FCS-Patienten.	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApoC-III	Apolipoprotein C-III
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EU	Europäische Union
FCS	Familiäres Chylomikronämiesyndrom
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LDL	Low Density-Lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz

MCT	Medium-Chain Triglycerides
NIHR	National Institute for Health Research
NORD	National Organization for Rare Disorders
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OLE	Open Label Extension
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PV	Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RMM	Risikominimierende Maßnahmen
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
ULN	Oberer Grenzwert des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL	Very Low Density-Lipoprotein

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Volanesorsen (Waylivra®) ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3]. FCS ist eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Fettstoffwechselerkrankung.

Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Die Nutzenbewertung von Volanesorsen in der oben genannten Indikation erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie, bei der es sich um die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, pivotale Phase III-Studie APPROACH (ISIS 304801-CS6) handelt. APPROACH ist die erste in der Indikation FCS durchgeführte *Randomized Controlled Trial* (RCT) Phase III-Studie. Ergänzend sind in diesem Dossier zwei supportive Phase III-Studien COMPASS (ISIS 304801-CS16) und APPROACH OLE (ISIS 304801-CS7) dargestellt. Bei der *Open Label Extension* (OLE)-Studie APPROACH OLE handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Langzeitstudie. Die Studie COMPASS ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie, bei der nur eine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 handelt es sich bei Volanesorsen (Waylivra®) in dem Anwendungsgebiet FCS um ein Arzneimittel für seltene Leiden. Eine *Orphan Designation* wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) der *European Medicines Agency* (EMA) am 09.01.2014 positiv befürwortet und am 19.02.2014 durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/14/1249) und am 03.05.2019 abschließend bestätigt [4-6].

Der Status eines Orphan Drugs wird von der Europäischen Kommission u.a. dann erteilt, wenn ein

„Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, [...] und in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder daß das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.“ [7]

Zum Zeitpunkt der Erteilung der *Orphan Designation* für Volanesorsen im Anwendungsgebiet FCS war der Wirkstoff Alipogentiparvovec (Glybera®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) zugelassen, bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz einer fettarmen Ernährung aufgetreten sind, deren Diagnose durch einen Gentest bestätigt wurde, und die nachweisbare Mengen an Lipoproteinlipase (LPL) haben [8]. Die Zulassung wurde mit Ablauf am 25.10.2017 vom pharmazeutischen Unternehmer nicht verlängert [9, 10], das Arzneimittel steht nicht mehr zur medizinischen Versorgung zur Verfügung. Die familiäre LPLD ist die häufigste Erkrankung, die FCS zugrunde liegt, und wird durch verschiedene Mutationen innerhalb des *LPL*-Gens ausgelöst. Trotz der überlappenden Anwendungsgebiete dieses Wirkstoffs mit Volanesorsen wurde die Erteilung einer *Orphan Designation* für Volanesorsen im Jahr 2014 mit folgender Begründung vorgenommen:

„At the time of designation, the medicine Glybera (alipogene tiparvovec) was authorised for the treatment of lipoproteinlipase deficiency [...] The sponsor has provided sufficient information to show that the medicine [Volanesorsen, Anmerkung des Verfassers] might be of significant benefit for patients with familial chylomicronaemia syndrome because early studies suggest that the medicine works in a different way to existing treatment and it may benefit a wider population.“ [4]

Die Studiendaten konnten in der Tat zeigen, dass die Wirksamkeit von Volanesorsen nicht auf Patienten mit einer Mutation des *LPL*-Gens eingeschränkt ist [1-3, 11, 12]. Der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurde auf Basis der Schwere der Erkrankung und dem bisherigen Fehlen von therapeutischen Alternativen mit der Erteilung der bedingten Zulassung am 03.05.2019 abschließend bestätigt [6].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V eine Sonderstellung ein, da ihr medizinischer Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V nicht vorgelegt werden müssen. Daher erfolgt keine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Volanesorsen entsprechend Kapitel 5 § 6 Verfo des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Die Nutzenbewertung von

Volanesorsen erfolgt gegenüber der in der Zulassungsstudie APPROACH verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo.

Am 06.11.2017 hat das pharmazeutische Unternehmen Akcea Therapeutics eine Anfrage für ein Beratungsgespräch im Sinne der Verfo Kapitel 5 § 7 gestellt. Dieses Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 01.03.2018 unter der Vorgangsnummer 2017-B-265 statt [13]. Dabei wurde unter anderem die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Volanesorsen gestellt, falls das Arzneimittel Waylivra® die Umsatzgrenze von 50 Millionen Euro überschreiten sollte. Da es weder relevante Arzneimittel noch nichtmedikamentöse Therapien zur Behandlung von FCS-Patienten gibt, hat der G-BA in diesem Beratungsgespräch folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: „Best-Supportive-Care“. Eine strenge fettarme Diät und Alkoholkarenz sind dabei als Teil dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sehen [13].

Entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) bzw. der Fachinformation [1-3] mussten Patienten in der Studie APPROACH eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden und wurden zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Das Design der Studie APPROACH ist dem G-BA nach plausibel und geeignet für eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ [13]. Diese Einschätzung wird vom pharmazeutischen Unternehmer geteilt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Angaben zum Anwendungsgebiet von Volanesorsen wurden der SmPC bzw. der Fachinformation für Waylivra[®] mit Stand vom Mai 2019 sowie einer Publikation entnommen [1-3, 11], Details zum Status als Arzneimittel für seltene Leiden stammen aus dem Zulassungsprozess der EMA [4-6, 12]. Die allgemeinen Angaben zur Erteilung einer *Orphan Designation* und den sich daraus ergebenden Bedingungen für die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA wurden der entsprechenden europäischen Verordnung [7] bzw. dem SGB V entnommen. Die Angaben für den Wirkstoff Alipogentiparvovec stammen entweder aus der Fachinformation [8] oder einer Pressemitteilung des Herstellers [9] bzw. wurden auf den Seiten der EMA [10] gefunden. Zudem liegt die Niederschrift eines Beratungsgesprächs für Volanesorsen mit dem G-BA vor [13].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation: Phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III for the treatment of familial chylomicronaemia syndrome. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/03/WC500164322.pdf.
5. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 13.3.2019 concerning the transfer of the designation of "Phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190313144273/dec_144273_en.pdf.
6. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 3.5.2019 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Waylivra -volanesorsen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/dec_144371_en.pdf.

7. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (2000): VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=DE>.
8. Chiesi GmbH (2012): Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2016 [Zugriff: 16.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. uniQure (2017): uniQure Announces It Will Not Seek Marketing Authorization Renewal for Glybera in Europe. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://uniquire.com/GL_PR_Glybera%20withdrawal_FINAL_PDF.pdf.
10. European Medicines Agency (EMA) (2015): EPAR summary for the public: Glybera, alipogene tiparvovec. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf.
11. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. (2014): Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*; 371(23):2200-6.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2019): Assessment report: Waylivra. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-265. [VERTRAULICH].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition und klinisches Erscheinungsbild des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS)

Volanesorsen ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3]. Bei FCS handelt es sich um eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum

(> 880 mg/dL bzw. > 10 mmol/L) auszeichnet [4, 5], wobei die Triglyzeride primär in Chylomikronen vorliegen [6]. Chylomikronen sind mit einem Durchmesser von ungefähr 1 µm die größten Lipoproteinpartikel mit der gleichzeitig geringsten Dichte, deren Lipidkern hauptsächlich Triglyzeride enthält. Sie bilden den wesentlichen Transportweg für aus der Nahrung gewonnene Fette vom Darm in den Rest des Körpers. Die Entstehung von FCS beruht auf einer Funktionsstörung des LPL-abhängigen Abbaus von Triglyzeriden [7].

Erhöhte Chylomikronwerte können zu einer reduzierten Mikrozirkulation des Blutes (Hyperviskositätssyndrom) in der Bauchspeicheldrüse und damit, wie auch das Auftreten der freien Fettsäuren im Pankreas, zu schwerwiegenden klinischen Symptomen wie schwere abdominale Schmerzen und Folgeerkrankungen wie potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden führen [6, 8-14]. Neben dieser körperlichen Ebene macht sich die Krankheit aber auch auf kognitiver und psychischer Ebene bemerkbar [15-17].

FCS weist folgendes klinisches Erscheinungsbild auf [4-6, 18-22], Beispiele für klinisch relevante Veränderungen, Symptome, typische Merkmale und Folgeerkrankungen sind in Abbildung 3-1 gezeigt:

- stark erhöhte Triglyzeridwerte im Plasma (> 880 mg/dL bzw. > 10 mmol/L), die im Allgemeinen nicht auf lipidsenkende Mittel ansprechen, und damit einhergehend
- Episoden abdominaler Schmerzen,
- wiederkehrende und potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden,
- lipämisches Blut auch im Nüchternzustand, das durch die dauerhaft bestehende Präsenz von Chylomikronen im Blutserum verursacht wird,
- eruptive Xanthome der Haut, retinale Lipämie oder Hepatosplenomegalie.

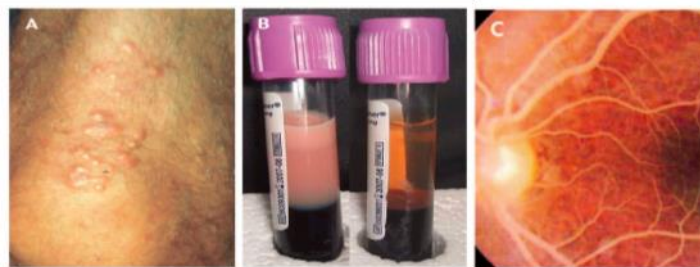


Abbildung 3-1: Klinisch relevante Veränderungen und Symptome von FCS.

A. Eruptive Xanthome sind mit Schaumzellen gefüllte und gelblich erscheinende Ablagerungen in der Haut, die normalerweise an Rumpf, Gesäß oder Extremitäten auftreten. **B.** Lipämisches Blut. Die hier gezeigten Proben wurden über Nacht bei 4 °C gelagert, die Probe auf der linken Seite stammt von einem Patienten, dessen Nüchtern-Triglyzeridwerte bei 41,8 mmol/L lagen, während die Probe auf der rechten Seite von einem gesunden Menschen mit Triglyzeridwerten von weniger als 1,7 mmol/L ist. **C.** Bei Triglyzeridwerten von mehr als 35 mmol/L ist eine retinale Lipämie erkennbar an der milchigen Trübung der Retinagefäße. Quelle: Nach Yuan et al., 2007 [20].

Diagnose

Eine spezifische Diagnose von FCS kann aufgrund der klinischen Charakteristika dieser Erkrankung erfolgen [18]. Dabei ist eine Chylomikronämie im Wesentlichen gekennzeichnet durch lipämisches Blut, das auch im Nüchternzustand auftritt und durch erheblich erhöhte Mengen an Chylomikronen im Plasma verursacht wird. Gemäß der *American Heart Association* [23] und der *Endocrine Society* [19] ist der Ausschluss von identifizierbaren sekundären oder umweltbedingten Ursachen für erhöhte Triglyzeridwerte kritisch für eine Diagnosestellung. Eine Diagnose kann durch folgende klinische Merkmale unterstützt werden [6, 7, 21, 22, 24-27]:

1. Nüchtern-Triglyzeridwerte über 750 mg/dL oder 8,5 mmol/L (Chylomikronämie), die refraktär gegenüber üblichen lipidsenkenden Arzneimitteln sind,
und
2. eine persönliche Krankengeschichte akuter Pankreatitiden oder
Pankreatitis im Kindesalter oder
wiederkehrende abdominale Schmerzen, die sich auf keine andere Ursache zurückführen lassen, oder
eine familiäre Krankengeschichte von Hypertriglyzeridämien;
3. eine persistierende Chylomikronämie selbst nach Ausschaltung anderer ursächlicher Faktoren wie beispielsweise die Elimination verschärfender umweltbedingter Ursachen durch eine geänderte Diät, der Abbruch der Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen erhöhte Triglyzeridwerte hervorrufen können, oder die Bereitstellung einer Insulintherapie bei Patienten mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus [23, 27]. Zudem sollten weitere Ursachen für eine Pankreatitis wie Alkoholismus oder Gallensteine ausgeschlossen werden.

Kürzlich wurde zur Diagnose der sogenannte FCS-Score eingeführt [4]. Dieser umfasst folgende klinische Kriterien:

- stark erhöhte Nüchtern-Triglyzeridwerte von > 10 mmol/L an drei aufeinanderfolgenden Blutuntersuchungen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einem Monat (+5 Punkte) oder ein einmalig festgestellter Nüchtern-Triglyzeridwert von > 20 mmol/L (+1 Punkt); ein vorhergehender Triglyzeridwert von < 2 mmol/L wird mit -5 Punkten bewertet
- Fehlen von sekundären Ursachen (wie Alkohol, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Hypothyreose, Kortikoidtherapie und weitere Arzneimittel mit Ausnahme von oralen Östrogenen; bei einer Schwangerschaft muss die Diagnose nach der Entbindung wiederholt werden) (+2 Punkte)
- Krankengeschichte einer Pankreatitis (+1 Punkt)
- ursächlich unklare wiederholte abdominale Schmerzen (+1 Punkt)

- keine Krankengeschichte einer familiär kombinierten Hyperlipidämie (+1 Punkt)
- Nichtansprechen auf triglyzeridsenkende Standardtherapien (Reduktion der Triglyzeridwerte um < 20 %) (+1 Punkt)
- frühes Einsetzen der ersten Symptome (< 40 Jahre mit +1 Punkt, < 20 Jahre mit +2 Punkten und < 10 Jahre mit +3 Punkten bewertet).

Bei einem FCS-Score von ≥ 10 Punkten ist das Vorliegen dieser Erkrankung sehr wahrscheinlich, bei einem FCS-Score von ≤ 9 Punkten bzw. ≤ 8 Punkten unwahrscheinlich bzw. sehr unwahrscheinlich [4].

Obwohl es Referenzen gibt, in denen ausgesagt wird, dass FCS am ehesten in der Kindheit auftritt, kann die Erstdiagnose dieser Erkrankung bei Patienten jeden Alters erfolgen und ist darüber hinaus unabhängig von Rasse oder Geschlecht [18]. Eine Einteilung in verschiedene Schweregrade oder Stadien wird für FCS nicht vorgenommen.

Gemäß der SmPC [1-3] muss die Diagnose durch einen genetischen Test unterstützt werden; ein negativer Test schließt jedoch das Vorliegen von FCS nicht aus, da davon ausgegangen werden muss, dass noch nicht alle zugrundeliegenden Mutationen identifiziert wurden [6].

Ätiologie

FCS liegen genetische Defekte zugrunde, die in den Genen des LPL-Stoffwechselweges auftreten, darunter Veränderungen in den Genen für die LPL, das Apolipoprotein C2, das Apolipoprotein A5, den *Lipase Maturation Factor 1* oder das *Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1* [6, 18, 27]. Dabei ist davon auszugehen, dass noch nicht alle dem FCS zugrundeliegenden Mutationen identifiziert wurden [6]. Gemeinsam ist diesen Defekten, dass sie entweder direkt oder indirekt die Funktionalität der LPL beeinträchtigen. Aufgrund der zentralen Rolle der LPL in der Verstoffwechslung von Triglyzeriden bedingen diese Mutationen so die extrem hohen Konzentrationen von Triglyzeriden und Chylomikronen im Plasma von FCS-Patienten, die auch im Nüchternzustand vorzufinden sind.

Symptomatik, Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen

Stark erhöhte Triglyzeridwerte im Plasma und eine Chylomikronämie können zu akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen führen und beeinträchtigen auch den Alltag betroffener FCS-Patienten [11, 13, 14, 16-18, 28-33].

Zur Erhebung der mit FCS assoziierten Symptome, Belastungen und der damit einhergehenden Einschränkung ihres Alltags berichteten Patienten in der IN-FOCUS-Studie [17] über die Schwere und Anzahl der während der letzten zwölf Monate vor Befragung aufgetretenen Symptome. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse stellen die Antworten von insgesamt 166 Patienten aus zehn verschiedenen Ländern dar, die meisten davon aus Nordamerika und Europa. Danach umfasst das klinische Erscheinungsbild von FCS neben der physischen Ebene (Abbildung 3-2) auch eine kognitive und psychische Ebene (siehe auch Abbildung 3-4). Auf physischer Ebene schilderten Patienten beispielsweise abdominale Schmerzen (41 %),

Blähungen (37 %), Asthenie (30 %), Verdauungsstörungen (27 %) oder Fatigue (23 %). Darüber hinaus berichtete die überwiegende Zahl von Patienten (85 %) von teilweise wiederholt auftretenden akuten Pankreatitiden innerhalb der letzten zwölf Monate [17].

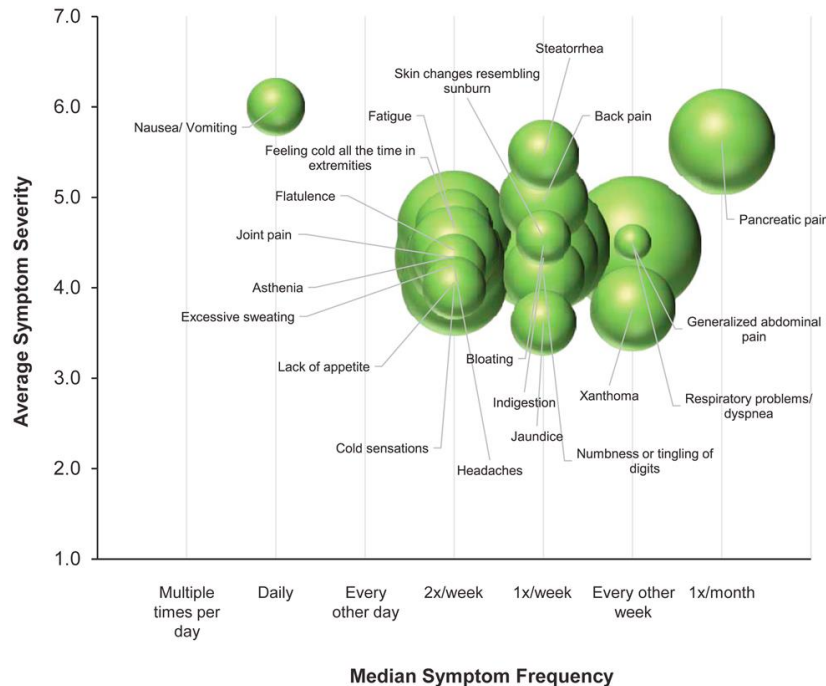


Abbildung 3-2: Körperliche Symptome bei FCS-Patienten.

Patienten der IN-FOCUS-Studie berichteten über körperliche Symptome in deren jeweils ausgeprägtesten Form während der letzten zwölf Monate vor der Befragung. Für jedes Symptom wurden Schweregrad und Häufigkeit festgehalten, wobei der Schweregrad auf der Likert-Skala abgebildet wurde (1 = sehr mild, 7 = sehr schwer). Die Größe der Kugeln ist proportional zu dem Anteil der Patienten, die das entsprechende Symptom für sich benannten. Quelle: Davidson et al., 2018 [17].

Akute Pankreatitis

Das höchste Risiko bei FCS stellt eine akute Pankreatitis dar, die unvorhersehbar und oftmals wiederholt auftreten und zudem tödlich verlaufen kann [6, 8-14, 16, 17, 34-37]. Es liegen zwar unterschiedliche Schätzungen über den Anteil der FCS-Patienten vor, die im Verlauf ihrer Krankheit eine akute Pankreatitis erleiden, doch ist dieser Anteil insgesamt als erheblich anzusehen. Neueren Angaben zufolge erfahren ungefähr 65–80 % aller FCS-Patienten eine akute Pankreatitis [13, 38], Studien in Deutschland und Frankreich benennen eine Zahl von 19 % [39] bzw. 20 % [40] bezogen auf Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie.

Zur Untersuchung von Folgekomplikationen und Sterblichkeit wurde eine prospektive Beobachtungsstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) durchgeführt, die den Verlauf einer akuten Pankreatitis bei Patienten mit normalen oder erhöhten Triglyzeridwerten

aufzeichnet. Dieser Studie zufolge bedürfen Patienten mit einer schweren Hypertriglyzeridämie (≥ 1000 mg/dL) einer intensiveren Pflege, haben ein erhöhtes Vorkommen einer pankreatischen Nekrose, ihre Organe versagen häufiger, und letztendlich kommt es zu einer erhöhten Sterblichkeit [11, 14, 17] (Abbildung 3-3).

Darüber hinaus sind Patienten mit hohen Triglyzeridwerten und einer minimalen oder fehlenden LPL-Enzymaktivität, also FCS-Patienten [7], einem höheren Risiko einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten. So wurde in einer Studie gezeigt, dass FCS-Patienten ein 360-fach höheres Risiko einer akuten Pankreatitis hatten im Vergleich zu Patienten mit normalen Triglyzeridwerten von weniger als 440 mg/dL, und immer noch ein 23-fach höheres Risiko im Vergleich zu Patienten mit moderaten Triglyzeridwerten von 440–800 mg/dL [12]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass mit höheren Triglyzeridwerten auch das Risiko für eine akute Pankreatitis steigt [11, 19, 28, 41-44]. In einer retrospektiven Studie mit 5500 erwachsenen Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie von mehr als 1000 mg/dL entwickelten 5,4 % eine akute Pankreatitis innerhalb eines siebenjährigen Zeitraums. Patienten mit einer akuten Pankreatitis hatten dabei einen signifikant höheren Basiswert für Triglyzeride als Patienten ohne akute Pankreatitis. Dabei wurde geschätzt, dass ab 1000 mg/dL für jede Erhöhung der Triglyzeridwerte um 100 mg/dL die Wahrscheinlichkeit einer akuten Pankreatitis um 3 % ansteigt [42] und ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer weiteren Studie gezeigt werden [41]. Zwei kürzlich publizierte retrospektive Studien unterstützen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von Hypertriglyzeridämie und akuter Pankreatitis [14, 45]. Diese Daten unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

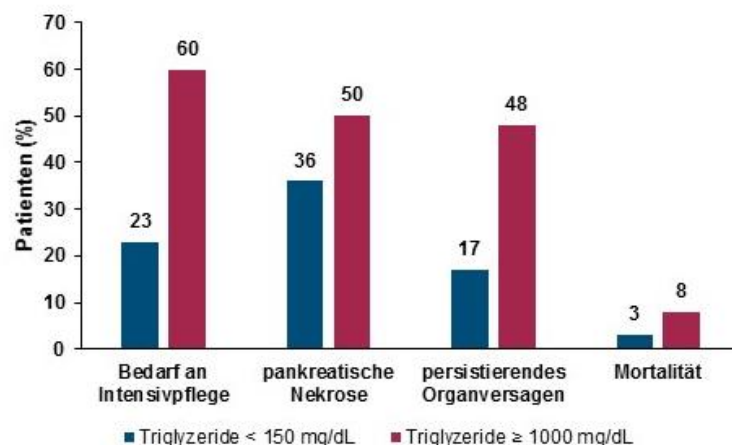


Abbildung 3-3: Verlauf einer akuten Pankreatitis bei schwerer Hypertriglyzeridämie.

Gezeigt ist der Anteil an Patienten mit einem schweren Verlauf einer akuten Pankreatitis in Abhängigkeit ihrer Triglyzeridwerte (normale Werte mit < 150 mg/dL, schwere Hypertriglyzeridämie mit ≥ 1000 mg/dL). Quelle: Nach Nawaz et al., 2015 [11].

Abdominale Schmerzen

Viele FCS-Patienten leiden an abdominalen Schmerzen, deren Intensität von mild bis schwerwiegend reicht. Die Beschwerden können wiederholt auftreten und mit einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang stehen [13, 17, 31, 46]. In manchen Fällen ist unklar, ob der abdominale Schmerz durch eine Pankreatitis ausgelöst ist, da die im Serum und Urin gemessenen Amylasewerte trotz einer Entzündung normal sein können [31]. Nicht immer sprechen die Schmerzen auf eine medikamentöse Behandlung selbst mit narkotischen Analgetika an [46]. Bei einer schweren Pankreatitis können die abdominalen Schmerzen über Tage hinweg anhalten und im Fall einer Bauchfellentzündung in einen generalisierten Schmerz übergehen. Im Zuge dieser Entwicklung kann es zudem zu einer akuten Flüssigkeitsansammlung und zur Ausbildung von Pseudozysten kommen, die wiederum mit andauernden oder rekurrenten abdominalen Schmerzen verbunden sind [46].

Mortalität

Pankreatitiden tragen zur Mortalität von FCS-Patienten bei [6, 13, 47]. So hat eine Befragung von 21 Lipidologen aus neun Ländern ergeben, dass zwölf von 251 FCS-Patienten (4,8 %) unmittelbar an einer akuten Pankreatitis verstorben waren. Weitere drei Patienten erlagen verschiedenen Langzeitkomplikationen durch sich wiederholenden Episoden akuter Pankreatitiden, so dass bei insgesamt 15 von 251 Patienten (6,0 %) die Todesursache auf eine Pankreatitis zurückzuführen war [13]. Darüber hinaus verlaufen akute Pankreatitiden aufgrund erhöhter Triglyzeridwerte im Allgemeinen tödlicher als Pankreatitiden anderer Ätiologie [11, 14, 47]. Bei Patienten mit einer ausgesprochenen Hypertriglyzeridämie, die eine pankreatische Nekrose oder ein persistierendes Multiorganversagen erleiden, kann die Mortalität auf bis zu 30 % ansteigen [17].

Die mit einer Pankreatitis assoziierte Sterblichkeit beruht auf einer lokalen Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die eine generalisierte inflammatorische Antwort des Körpers nach sich zieht und damit potentiell eine Nekrose, eine Sepsis oder ein Multiorganversagen [48-50].

Risiken während der Schwangerschaft

Frauen haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für verschiedene Symptome und Folgeerkrankungen, da erhöhte Östrogenwerte ebenfalls erhöhte Triglyzeridwerte nach sich ziehen [51, 52]. So steigen die Triglyzeridwerte vor allem während des letzten Trimesters einer Schwangerschaft um das Zwei- bis Dreifache [53, 54]. Das erhöhte Risiko für weibliche FCS-Patienten bezieht sich auf abdominale Schmerzen mit oder ohne akute Pankreatitis, Präeklampsien, Fehlgeburten und Müttersterblichkeit [29, 30, 55-58].

Langzeitkomplikationen

Langzeitkomplikationen aufgrund akuter Pankreatitiden sind unter anderem eine chronische Pankreatitis, ein pankreatogener Diabetes mellitus vom Typ 3c sowie pankreatogene endokrine oder exokrine Insuffizienzen [10, 32]. Dabei kann eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden [59-61]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis aufgrund vorhergehender Episoden einer Pankreatitis [62]. FCS-Patienten

mit einer chronischen Pankreatitis können spezifische radiologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse zeigen wie beispielsweise einen erweiterten Pankreashauptgang, unregelmäßige Begrenzungen oder Pseudozysten in Pankreaskopf, Pankreaskörper und Pankreasschwanz [63]. Als Folge einer andauernden Gewebeschädigung kann es zu Funktionsverlusten des exokrinen und endokrinen Pankreas kommen. So wurde in einer retrospektiven Studie an einem deutschen Krankenhaus mit 1868 Patienten in 78,5 % der Fälle eine chronische Pankreatitis als Ursache für den pankreatogenen Typ 3c Diabetes mellitus identifiziert. Ein pankreatogener Diabetes mellitus war hier für insgesamt 9,2 % aller Diabetes-Erkrankungen verantwortlich [64]. Diese Zahl deckt sich auch mit einem Review mehrerer Studien, in dem dieser Anteil mit 5–10 % angegeben wird [65]. Neben der chronischen Pankreatitis kann bereits die akute Form durch Zerstörung der Langerhans-Inseln in einem pankreatogenen Diabetes mellitus resultieren [32, 66].

Auswirkungen auf kognitiver und psychischer Ebene

Abgesehen von den oben beschriebenen körperlichen Symptomen, Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen zeigen sich die negativen Auswirkungen von FCS und Hypertriglyzeridämie auch auf kognitiver und psychischer Ebene [15-17, 67]. Diese Folgen lassen sich zumindest teilweise auf die durch erhöhte Chylomikronwerte bedingte Hyperviskosität und einer damit vermutlich assoziierten Hypoxie des Blutes zurückführen [33]. Diese Hyperviskosität könnte zu einem eingeschränkten vasomotorischen Tonus [68], Durchblutungsstörungen als auch klinischen Charakteristika von FCS wie Erschöpfung, verschwommenem Sehen, Empfindungsstörungen oder abdominalen Schmerzen beitragen [33].

Zur Erhebung der mit FCS assoziierten Belastung und der damit einhergehenden Einschränkung ihres Alltags berichteten Patienten in der IN-FOCUS-Studie über die Schwere und Anzahl der während der letzten zwölf Monate vor Befragung aufgetretenen Symptome (Abbildung 3-4). Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse stellen die Antworten von insgesamt 166 Patienten aus zehn verschiedenen Ländern dar, die meisten davon aus Nordamerika und Europa [17]. Danach umfasst das klinische Erscheinungsbild von FCS neben der physischen Ebene (siehe auch Abbildung 3-2) auch eine kognitive und psychische Ebene. Auf kognitiver Ebene schilderten Patienten beispielsweise mangelnde Konzentration (16 %), ein eingeschränktes Urteilsvermögen (11 %), das Auftreten von *Brain Fog* (8 %) oder ein eingeschränktes Erinnerungsvermögen (8 %) (Abbildung 3-4A). Auf psychischer Ebene wurde von Angst vor Schmerz oder einer akuten Pankreatitis (34 %), von der Angst und Sorge über die durch FCS beeinträchtigte Gesundheit (26 %), von der Unsicherheit bei der Ernährung (20 %) sowie von dem Gefühl mangelnder Kontrolle bzw. Hilflosigkeit aufgrund von FCS (17 %) berichtet (Abbildung 3-4B). Allgemein traten diese Symptome häufig auf und waren von mittlerem bis sehr hohem Ausmaß und wirkten sich auch negativ auf Ausbildung und Karriere sowie soziale Kontakte aus [17].

Die Ergebnisse der IN-FOCUS-Studie [16, 17] stimmen mit Resultaten aus anderen Untersuchungen überein [67, 69-72].

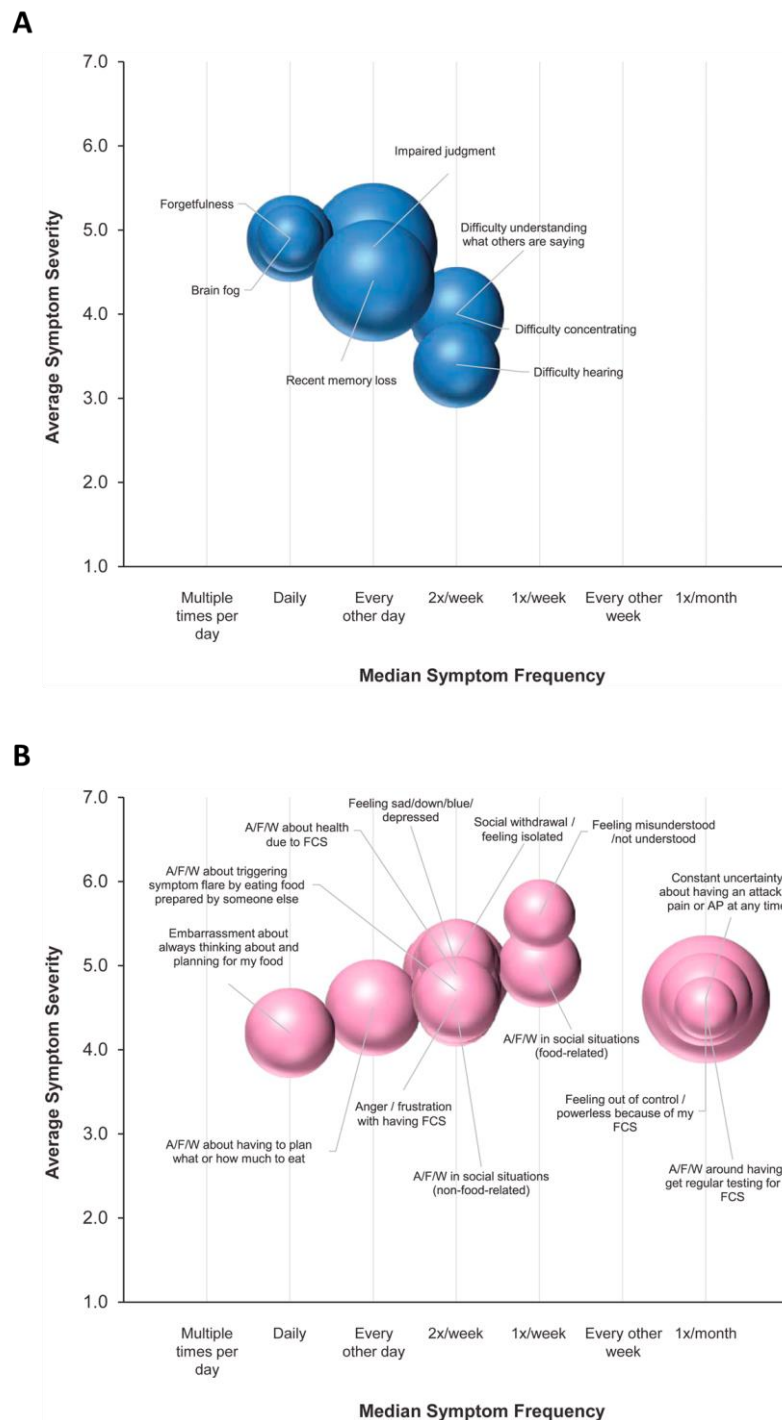


Abbildung 3-4: Kognitive und psychische Symptome bei FCS-Patienten.

Patienten der IN-FOCUS-Studie berichteten über (A) kognitive und (B) psychische Symptome in deren jeweils ausgeprägtesten Form während der letzten zwölf Monate vor der Befragung. Für jedes Symptom wurden Schweregrad und Häufigkeit festgehalten, wobei der Schweregrad auf der Likert-Skala abgebildet wurde (1 = sehr mild, 7 = sehr schwer). Die Größe der Kugeln ist proportional zu dem Anteil der Patienten, die das entsprechende Symptom für sich benannten. Quelle: Davidson et al., 2018 [17].

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut SmPC ist Volanesorsen (Waylivra[®]) angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3].

Allgemein sind Patienten mit hohen Triglyzeridwerten und einer minimalen oder fehlenden LPL-Enzymaktivität, also FCS-Patienten [7], einem höheren Risiko einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten [12]. Dabei steigt das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden Triglyzeridwerten [11, 44], als kritisch gelten Triglyzeridwerte ab 750–1000 mg/dL [5, 19, 28, 41-43]. Betrachtet man die Basiswerte der pivotalen Studie APPROACH, so zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel bzw. Median extrem hohe Triglyzeridwerte von 2209 mg/dL bzw. 1985 mg/dL [38]. Bemerkenswert ist, dass diese Werte derart entgleist waren trotz der fettarmen Diät, die diese Patienten bereits für mindestens sechs Wochen während der Run-In-Phase einhalten mussten [38, 73]. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken [38, 73].

Diese Beobachtungen decken sich mit Fachpublikationen (siehe auch Abschnitt 3.2.2), die zwar eine strikte Diät zur Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD empfehlen [6, 9, 18, 24, 74-80], allerdings auch berichten, dass eine solche Diät nicht nur schwierig einzuhalten [4, 6, 17, 78-80], sondern auch unwirksam ist [4, 17, 24, 34, 76, 80]. Und während allgemein anerkannt ist, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [4, 6, 9, 17, 18, 24, 74-79, 81, 82], ergibt sich außerhalb der Behandlung mit Volanesorsen insgesamt keine Evidenz für eine Arzneimittelanwendung in der Indikation FCS aus den relevanten Publikationen. Es wird darauf hingewiesen, dass lipidsenkende Mittel wie Fibrate, Niacin und Statine oder Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD im Allgemeinen eine nur minimale oder überhaupt keine Wirkung zeigen [6, 9, 18, 24, 34, 73, 76-79, 83]. Diese Beobachtung steht mit der Tatsache in Zusammenhang, dass die Wirksamkeit dieser Mittel auf einen funktionierenden Fettstoffwechsel angewiesen ist, eine Voraussetzung, die bei FCS-Patienten nicht gegeben ist [6].

Daher umfasst die Zielpopulation von Volanesorsen (Waylivra[®]) alle erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit genetisch bestätigtem FCS. Da es sich bei FCS um eine autosomale Erbkrankheit handelt, liegen keine geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten vor [18].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine

datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS)

Es gibt neben Volanesorsen keine zugelassene Behandlung von Patienten mit FCS. Nachfolgend werden nichtmedikamentöse und medikamentöse Strategien zum Management der Erkrankung vorgestellt, die jedoch im Allgemeinen ineffizient sind. Aufgrund der oben dargestellten Symptomatik sowie der mit FCS assoziierten Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen (siehe Abschnitt 3.2.1) besteht ein hoher medizinischer Bedarf bei der Behandlung von FCS-Patienten, der nun mit der Zulassung von Volanesorsen gedeckt werden kann.

Nichtmedikamentöse Strategien

Ein Großteil der Fachpublikationen stellt eine strikte Diät zur Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD vor, die die Menge an mit der Nahrung zugeführten Fetten auf höchstens 20 g pro Tag bzw. 10–15 % der gesamten Kalorienmenge einschränkt [9, 18, 24, 74–80]. Teilweise werden diese Werte auch leicht höher angesetzt [6]. Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu Fettstoffwechselstörungen aus dem Jahr 2012 [82] sprechen sich allgemein aus für eine Einschränkung der Zufuhr langkettiger Fettsäuren zugunsten mittelkettiger Fettsäuren, sogenannte MCT-Fette, da es keine medikamentöse Behandlungsalternative gibt. In wenigen Publikationen wird auch auf eine Nahrungsergänzung mit den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K und mineralischen Stoffen [75, 77] sowie mittelkettigen Fettsäuren [6, 18, 24, 74, 76–79] hingewiesen.

Allerdings wird auch mehrfach berichtet, dass eine solch strikte Diät nicht nur schwierig einzuhalten [4, 6, 17, 78–80], sondern auch unwirksam ist [4, 17, 24, 34, 76, 80], und dass viele Patienten trotz der Diät weiterhin an abdominalen Schmerzen leiden oder Episoden einer akuten Pankreatitis erfahren [24, 34, 76]. Dies spiegelt sich auch in den in Modul 4 dargestellten Studienergebnissen wider. So wiesen Patienten trotz der langen diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie APPROACH weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte auf [73]. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

Pankreatitiden, die bedingt durch die Grunderkrankung FCS bzw. LPLD auftreten, sprechen auf die allgemeinen Behandlungsstandards für eine akute Pankreatitis an [6, 9, 18, 24, 74–76]. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 erwähnt, zeigen die durch stark erhöhte Triglyzeridwerte bedingten akuten Pankreatitiden jedoch einen schwereren Verlauf im Vergleich zu Pankreatitiden anderer Ätiologie [11, 47]. Eine plasmapheretische Behandlung kann im Notfall bei stationär aufgenommenen Patienten erfolgen, bedarf aber oft einer längeren Behandlung als bei anderen Grunderkrankungen üblich und ist ambulant nicht generell erstattungsfähig [84].

Darüber hinaus gibt es keine Empfehlung für eine Plasmapherese in der Versorgung von FCS-Patienten, zumal keine Evidenz aus kontrollierten Studien, sondern lediglich Fallberichte vorliegen [6, 18, 74], teilweise wird sogar von dieser Strategie bis auf Weiteres abgeraten [6].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass für FCS-Patienten allgemein die Einhaltung einer strikten Diät sowie die Vermeidung von Alkohol, Übergewicht und bestimmten Medikamenten [6, 18, 74, 76-78] empfohlen wird. Dazu gehört auch die Unterstützung durch eine Ernährungsberatung [6]. Dennoch sind die Maßnahmen nicht effizient [6, 24, 76, 78], und somit besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf [6, 79] bei der Behandlung dieses sehr seltenen Leidens.

Medikamentöse Strategien

Die Behandlung von FCS bedarf eines innovativen Therapieansatzes. Die bei anderen Stoffwechselerkrankungen zum Einsatz kommende Enzymersatztherapie ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit der LPL nicht zur Therapie von FCS-Patienten geeignet [24]. Ein gentherapeutischer Ansatz zur Behandlung des kompletten Spektrums von FCS ist ebenfalls ausgeschlossen, da FCS nicht durch eine einzelne, sondern durch eine Vielzahl von Mutationen ausgelöst werden kann, die zudem noch nicht vollständig identifiziert wurden [6, 18, 27]. So war das Gentherapeutikum Alipogentiparvovec, unter weiteren Einschränkungen, nur für die Behandlung von Patienten mit einer familiären LPLD und damit nur für FCS-Patienten mit einer nachgewiesenen *LPL*-Mutation zugelassen. Als Zulassungsinhaber von Alipogentiparvovec (Glybera®) hat uniQure angekündigt, die Zulassung bei der EMA nach Ablauf am 25.10.2017 nicht zu verlängern [85], so dass dieser Wirkstoff zudem nicht mehr zur medizinischen Versorgung zur Verfügung steht [86].

Während allgemein anerkannt ist, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist [4, 6, 9, 17, 18, 24, 74-79, 81], ergibt sich insgesamt keine Evidenz für eine Arzneimittelanwendung in der Indikation FCS aus den relevanten Publikationen. Auch in den Therapieempfehlungen der AkdÄ zu Fettstoffwechselstörungen [82] werden Triglyzeridwerte als Schwellenwerte zur Behandlungsindikation und deren Senkung als Behandlungsziel diskutiert. Für Hypertriglyzeridämien mit Werten von mehr als 800 mg/dL und Chylomikronen im Nüchternzustand existiert laut der AkdÄ keine medikamentöse Behandlungsalternative zur Einschränkung langkettiger Fettsäuren.

In den meisten gefundenen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass lipidsenkende Mittel wie Fibrate, Niacin und Statine oder Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Patienten mit FCS bzw. LPLD im Allgemeinen eine nur minimale oder überhaupt keine Wirkung zeigen [6, 9, 18, 24, 34, 73, 76-79, 83]. Die Wirksamkeit dieser Mittel ist auf einen funktionierenden Fettstoffwechsel angewiesen, eine Voraussetzung, die bei FCS-Patienten aufgrund der mangelnden Funktionalität des LPL-Enzyms nicht gegeben ist [6].

Punktuell wird erwähnt, dass der Einsatz von Fibraten [9, 79] oder Niacin [6] bei Patienten mit gleichzeitig erhöhten Werten für das *Very Low Density*-Lipoprotein (VLDL) zur Senkung der Triglyzeridwerte in Erwägung gezogen werden kann. Statine werden zudem in Kombination

mit Fibraten bei der Behandlung von Patienten mit LPLD genannt [79]. Ferner wird erwähnt, dass die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei FCS in wenigen unkontrollierten Studien mit kleinen Fallzahlen gezeigt wurde, diese Ergebnisse jedoch nicht in Langzeitstudien oder kontrollierten Studien bestätigt wurden [6]. Dabei sind die vorhandenen Ergebnisse außerdem nicht konsistent [79]. In einer Publikation werden zudem Inhibitoren der Magenlipase wie beispielweise Orlistat als therapeutische Option erwähnt, die zitierte Studie bezieht sich jedoch auf fünf Patienten mit einer anderen Fettstoffwechselerkrankung [87].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der überwiegende Teil der Publikationen sowohl für eine Senkung der Triglyzeridwerte als Therapieziel ausspricht als auch die unzureichende oder gänzlich fehlende Wirksamkeit lipidsenkender Mittel wie Fibrate, Niacin, Statine oder Omega-3-Fettsäuren diskutiert. Für eine unbedingte Therapieempfehlung dieser Mittel gibt es, auch im Off-Label-Gebrauch, keine ausreichende Evidenz. Dies spiegelt sich auch in der Beobachtung wider, dass Patienten ungeachtet einer Therapie mit derartigen lipidsenkenden Mitteln weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte zu Beginn der Studie APPROACH aufwiesen [73]. Aufgrund fehlender effizienter Behandlungsmethoden wird der Bedarf an wirkungsvollen Therapien in der medizinischen Versorgung von FCS-Patienten als hoch eingestuft [6, 79].

Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Die mit FCS einhergehenden Symptome, Komplikationen und Langzeitfolgen wie potentiell tödlich verlaufende Pankreatitiden, schwere abdominale Schmerzen und negative Auswirkungen auf kognitiver sowie psychischer Ebene machen deutlich, dass eine über rein reaktive Maßnahmen hinausgehende Behandlung eine große direkte Relevanz für die betroffenen Patienten hat.

Darüber hinaus stellen die mit FCS assoziierten Komorbiditäten wie akute Pankreatitiden eine erhebliche ökonomische Belastung des Gesundheitssystems dar [11, 14, 46, 47, 88, 89]. Die durch eine Hypertriglyzeridämie ausgelösten Pankreatitiden sind oft rekurrent und Patienten bedürfen dementsprechend einer wiederholten stationären Behandlung [44]. Zudem sind schwere Fälle von akuten Pankreatitiden unabhängig von ihrer Ätiologie teuer in der Behandlung, da sie in der Regel eine intensivmedizinische Versorgung notwendig machen [90].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass weder nichtmedikamentöse noch medikamentöse Therapien zur Verfügung stehen, die für die effiziente Behandlung von FCS-Patienten infrage kommen. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der Erteilung einer *Orphan Designation* für Volanesorsen durch die Europäische Kommission wider [91-93]. Im klinischen Alltag wird FCS durch eine strikte fettreduzierte Diät und Alkoholkarenz sowie eine rein reaktive symptomatische Therapie behandelt (Best-Supportive-Care). Diese Maßnahmen sind jedoch nicht ausreichend, um den hohen therapeutischen Bedarf von FCS-Patienten zu decken [6, 79]. So kommt auch der COMP in seinem *Orphan Maintenance Assessment Report* zu dem Schluss, dass es vor Zulassung von Volanesorsen (Waylivra®) keine zufriedenstellenden Behandlungsmethoden für FCS-Patienten in Europa gegeben hat [94].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Volanesorsen

Volanesorsen (Waylivra®) ist ein innovatives, lipidmodifizierendes Antisense-Oligonukleotid, welches durch die spezifische Bindung an die Boten-Ribonukleinsäure des Zielmoleküls Apolipoprotein C-III (ApoC-III) dessen Proteinbiosynthese unterbindet. Da ApoC-III eine Schlüsselrolle im Fettstoffwechsel hat und den Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine hemmt, ermöglicht Volanesorsen die Verstoffwechselung von Triglyzeriden sowohl über einen LPL-abhängigen als auch einen LPL-unabhängigen Weg [25, 95].

Dadurch führt Volanesorsen zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Triglyzeridwerte bei FCS-Patienten und damit einhergehend zu einem verminderten Auftreten potentiell tödlich verlaufender akuter Pankreatitiden oder abdominaler Schmerzen. Dieses Arzneimittel stellt somit im Vergleich zu einer alleinigen fettreduzierten Diät einen effektiveren Therapieansatz dar, der den Fettstoffwechsel normalisiert und über das bisher zur Verfügung stehende und rein reaktive Management von Symptomen und Folgeerkrankungen hinausgeht.

Die Bedeutung von Volanesorsen in der Behandlung von FCS-Patienten lässt sich darüber hinaus auch an der durch die Europäische Kommission erteilten *Orphan Designation* ablesen [91, 92]. Eine *Orphan Designation* wird nur dann von der Europäischen Kommission erteilt, wenn ein Arzneimittel bestimmt ist für ein seltenes Leiden, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität bedingt, und für das bisher keine zufriedenstellende Therapie zur Verfügung steht oder für das das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die betroffenen Patienten sein wird [96]. Dies wurde auf Basis der Schwere der Erkrankung und dem bisherigen Fehlen von therapeutischen Alternativen auch nochmals zum Zeitpunkt der Erteilung der bedingten Zulassung von Volanesorsen (Waylivra®) durch den COMP und die Europäische Kommission bestätigt [93, 94].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Da es sich bei FCS um eine sehr seltene Erkrankung handelt, gestaltet sich die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz als problematisch. Es liegen keine geeigneten Datenquellen vor, die eine Abschätzung der Fallzahlen für FCS in Deutschland ermöglichen.

Als Arzneimittel zur Behandlung von FCS hat Volanesorsen (Waylivra®) am 19.02.2014 eine *Orphan Designation* durch die EMA bzw. die Europäische Kommission zugesprochen

bekommen (EU/3/14/1249) [91, 92]. Dem begründenden Text ist zu entnehmen, dass weniger als 0,1 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union (EU) an FCS leiden, das entspricht weniger als 10 von 1.000.000 Einwohnern. Diese Zahl wurde zum Zeitpunkt der Zulassung nochmals bestätigt [93, 94].

In seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec (Glybera®) gehen sowohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [97] als auch der G-BA [98] davon aus, dass für die familiäre LPLD eine Prävalenzrate von 1 bis 2 pro 1.000.000 Einwohnern anzunehmen ist. Die familiäre LPLD kann dem FCS zugerechnet und für die Darstellung der Prävalenzrate von FCS herangezogen werden, da ein Großteil der dem FCS zugrundeliegenden Mutationen im *LPL*-Gen auftritt [6, 99].

Die *National Organization for Rare Disorders* (NORD) gibt ebenfalls an, dass der von der LPLD betroffene Anteil an einer nicht näher spezifizierten Gesamtbevölkerung auf 1 bis 2 pro 1.000.000 Menschen geschätzt wird, unabhängig von Rasse oder Geschlecht [24]. In einer anderen Publikation spricht NORD jedoch davon, dass LPLD 1 pro 250.000 Menschen betrifft [76]. In einem Bericht über die Entwicklung eines neuen Medikamentes hat das *National Institute for Health Research* (NIHR) die Prävalenz von FCS mit 1 pro 1.000.000 geschätzt [77].

Weitere Publikationen ergeben zusätzliche Quellen zur Abschätzung der Prävalenz. So wird für die Niederlande eine geschätzte Prävalenz von 1:500.000 für LPL-defiziente Patienten angegeben [100]. Eine anscheinend für die japanische Bevölkerung getroffene Schätzung geht wie NORD von einer Prävalenz von 1 bis 2 pro 1.000.000 Menschen aus [9], die gleiche Zahl wird für eine Abschätzung bezogen auf die Weltbevölkerung zitiert [26]. Die Prävalenz von LPLD in der US-amerikanischen Bevölkerung wird mit 1 pro 1.000.000 geschätzt [18]. In einer anderen Publikation wird von einer Prävalenz von FCS von 1 pro 1.000.000 bei einer nicht weiter spezifizierten Bevölkerungsgruppe gesprochen [20]. In einer anderen Studie zu FCS wird die Prävalenz von FCS bezogen auf die Bevölkerung der USA mit 1 bis 2 pro 1.000.000 Menschen angegeben [88].

Eine Zusammenfassung der hier dargestellten Quellen und Prävalenzen findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Prävalenz von FCS bzw. LPLD

Quelle	Erkrankung	Referenzpopulation	Prävalenz / 1.000.000
EMA 2014 [91, 92, 94]	FCS	EU	< 10
IQWiG 2015 [97]	LPLD	Deutschland	1–2
G-BA 2015 [98]	LPLD	Deutschland	1–2
NORD 2015 [24]	LPLD	nicht spezifiziert	1–2
NORD 2016 [76]	LPLD	nicht spezifiziert	4
NIHR 2013 [77]	FCS	nicht spezifiziert	1

Quelle	Erkrankung	Referenzpopulation	Prävalenz / 1.000.000
Nierman et al., 2005 [100]	LPLD	Niederlande	2
Gotoda et al., 2012 [9]	LPLD	Japan	1–2
Tremblay et al., 2014 [26]	LPLD	weltweit	1–2
Burnett et al., 2017 [18]	LPLD	USA	1
Yuan et al., 2007 [20]	FCS	nicht spezifiziert	1
Gaudet et al., 2013 [88]	FCS	USA	1–2

Betrachtet man insgesamt die oben aufgeführten Quellen, kann man bei FCS von einer geschätzten Prävalenz von 1 bis 2 pro 1.000.000 Einwohnern ausgehen (Tabelle 3-2). Daraus ergibt sich bezogen auf die Bevölkerung Deutschlands von insgesamt 82.792.351 Einwohnern mit Stand vom 31.12.2017 [101] eine Spanne von 82–166 betroffenen Patienten. Zu beachten ist, dass diese Spanne auch Kinder und Jugendliche enthält, die nicht zu der Zielpopulation von Volanesorsen gehören (siehe Abschnitt 3.2.1).

Tabelle 3-2: Untere und obere Grenze für die geschätzte Prävalenz von FCS

	Prävalenz
Untere Grenze	1 pro 1.000.000
Obere Grenze	2 pro 1.000.000

Da es sich bei FCS um eine autosomale Erbkrankheit handelt, liegen keine geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten vor [18]. Eine Inzidenzrate wird im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht dargestellt, da es sich bei FCS um ein chronisches Leiden handelt und Volanesorsen zur dauerhaften Anwendung vorgesehen ist. Zudem liegen keine ausreichend gesicherten Daten vor, die eine solche Darstellung unterstützen würden.

Generell sind die hier gemachten Angaben mit einer großen Unsicherheit verbunden, da die Datenlage wie für ein sehr seltenes Leiden zu erwarten keine gesicherten epidemiologischen Aussagen zulässt.

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

Die oben gemachten Angaben zur Prävalenz sind mit Unsicherheit behaftet. Da es sich bei FCS um eine sehr seltene, autosomale Erbkrankheit handelt [6, 18, 27], sind Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz abhängig von der Geburten- und Sterberate, Veränderungen in der Umwelt haben dagegen keinen Einfluss auf das Auftreten dieser

Erkrankung. Weiterhin können Geburten- und Sterberaten als nahezu konstant angenommen werden, so dass wesentliche Änderungen für die Prävalenz und Inzidenz im Rahmen der oben erwähnten Unsicherheit in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht zu erwarten sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Volanesorsen (Waylivra®)	69–139	60–121

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

Gemäß der SmPC ist Volanesorsen (Waylivra®) angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3]. Wie in Abschnitt 3.2.1 („Charakterisierung der Zielpopulation“) dargestellt, umfasst die Zielpopulation alle erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS.

Um die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Der Anteil an erwachsenen Einwohnern in Deutschland wurde aus der Genesis-Datenbank des Statistischen Bundesamtes unter Verwendung der aktuellsten zur Verfügung stehenden Daten für das Jahr 2017 bestimmt („Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“, Code 12411-0005). Daraus ergibt sich, dass zum Stichtag vom 31.12.2017 in Deutschland insgesamt 69.254.205 Menschen 18 Jahre oder älter waren [101]. Bei einer Prävalenz von 1 bis 2 pro 1.000.000 ergibt sich daher eine Spanne von 69–139 erwachsenen Patienten.

Als Nachweis für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die aktuellen Zahlen der vom G-BA vorgegebenen Quelle zu Kennzahlen und Faustformeln zur GKV gewählt, um einen dem Bevölkerungsstand passenden Datensatz für das Jahr 2017 zu erhalten. Hiernach gab es 2017 insgesamt 72.229.000 [102] oder genauer 72.228.741 [103] Versicherte der GKV. Das entspricht einem Anteil von 87,2 % bei einer Gesamtbevölkerung von 82.792.351 Menschen zu diesem Zeitpunkt [101]. Bezieht man diesen Anteil von 87,2 % nun auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 60–121 geschätzt. Gerechnet wurde dabei mit den ungerundeten Zahlen, die untere Grenze ergibt sich so aus der Formel $((69.254.205/1.000.000) \times (72.228.741/82.792.351))$, die obere Grenze dementsprechend aus $((69.254.205/500.000) \times (72.228.741/82.792.351))$.

Diese Spanne ist, wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, mit einer hohen Unsicherheit belegt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	Beträchtlich	60–121

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.1 („Charakterisierung der Zielpopulation“) dargestellt und gemäß der SmPC [1-3] umfasst die Zielpopulation von Volanesorsen alle erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS. Da es sich bei FCS um eine autosomale Erbkrankheit handelt, liegen keine geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten vor [18]. Für diese Krankheit gibt es bisher keine zugelassenen oder nichtzugelassenen Behandlungsalternativen, die den therapeutischen Bedarf decken (siehe Abschnitt 3.2.2). Daher besteht für alle als Zielpopulation charakterisierten Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit diesem Zusatznutzen ist somit identisch mit der in Tabelle 3-3 angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Beschreibung von FCS sowie die Herleitung des therapeutischen Bedarfs wurde auf relevante Publikationen Bezug genommen. Die Charakterisierung der Zielpopulation für die Anwendung von Volanesorsen wurde anhand der relevanten Angaben in der SmPC bzw. der Fachinformation von Waylivra® vorgenommen [1-3].

Bei FCS handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, es konnten keine geeigneten Datenquellen identifiziert werden, die Fallzahlen für FCS in Deutschland belegen. Eine Recherche am 04.06.2019 auf den Seiten des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) und des Bundesversicherungsamtes (Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs, www.bundesversicherungsamt.de) unter Verwendung der Stichworte „Chylomikronämie“, „Chylomikronämiesyndrom“, und „Lipoproteinlipase“ blieb ebenfalls ohne Ergebnis. Eine sinnvolle Ableitung der Prävalenz aus Diagnosedaten der Krankenhäuser ist nicht möglich, da

die Zielpopulation nicht regelhaft stationär versorgt wird und es gleichzeitig aber auch zu wiederholten Krankenhausaufenthalten eines einzelnen Patienten kommen kann.

Schließlich wurden für die Herleitung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation verschiedene Publikationen herangezogen. Ebenfalls verwendet wurde der Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec (Glybera®) [97, 98]. Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde anhand der vom G-BA vorgegebenen Quelle [102, 103] sowie anhand von Daten des Statistischen Bundesamtes bestimmt [101].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. (2018): Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*; 275:265-72.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*; 37(39):2999-3058.
6. Brahm AJ, Hegele RA (2015): Chylomicronaemia - current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology*; 11(6):352-62.
7. Brunzell JD, Deeb SS (2001): Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2789-816.
8. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N (2014): Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*; 25(8):689-94.
9. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. (2012): Diagnosis and Management of Type I and Type V Hyperlipoproteinemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*; 19(1):1-12.

10. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA (2006): The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*; 7(4):447-53.
11. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. (2015): Elevated Serum Triglycerides are Independently Associated With Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*; 110(10):1497-503.
12. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, Déry S, van Deventer S, Freidig A, et al. (2010): Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis Supplements*; 11(1):55-60.
13. Gaudet D, Blom D, Bruckert E, Stroes E, Kastelein J, John K, et al. (2016): Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology*; 10(3):680-1.
14. Zhang R, Deng L, Jin T, Zhu P, Shi N, Jiang K, et al. (2019): Hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis: diagnosis and impact on severity. *HPB*; Epub ahead of print.
15. Chait A, Robertson HT, Brunzell JD (1981): Chylomicronemia Syndrome in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 4(3):343-8.
16. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL (2017): The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 15(5):415-23.
17. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, et al. (2018): The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(4):898-907.e2.
18. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA (2017): GeneReviews® - Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>.
19. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. (2012): Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 97(9):2969-89.
20. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA (2007): Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Canadian Medical Association Journal*; 176(8):1113-20.
21. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D (2011): Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Lipidology*; 5(1):37-44.
22. Molhuizen HOF, Defesche JC, Trip MD, Kastelein JJP (1999): Molecular basis of genetic dyslipidemia. *Cardiovascular Rev & Rep*; 20:607-19.
23. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. (2011): Triglycerides and Cardiovascular Disease. *Circulation*; 123(20):2292-333.
24. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2015): Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD). [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/physician-guide/lipoprotein-lipase-deficiency-lpld/>.
25. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. (2014): Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*; 371(23):2200-6.

26. Tremblay K, Dubois-Bouchard C, Brisson D, Gaudet D (2014): Association of CTRC and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Frontiers in Genetics*; 5:90.
27. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. (2014): The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 2(8):655-66.
28. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG (2016): Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*; 176(12):1834-42.
29. Amin T, Poon LCY, Teoh TG, Moorthy K, Robinson S, Neary N, et al. (2015): Management of hypertriglyceridaemia-induced acute pancreatitis in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 28(8):954-8.
30. Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, Mayo MJ, Jazrawi SF, Sreenarasimhaiah J, et al. (2010): Acute Pancreatitis During Pregnancy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(1):85-90.
31. Chait A, Brunzell JD (1992): Chylomicronemia syndrome. *Advances in Internal Medicine*; 37:249-73.
32. Ewald N, Hardt PD (2013): Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*; 19(42):7276-81.
33. Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC (2001): Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *The American Journal of Medicine*; 110(6):488-92.
34. Blom DJ (2010): Hypertriglyceridaemia: Aetiology, Complications and Management. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*; 15(1):11-7.
35. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC (1985): Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*; 26(7):724-9.
36. Gan SI, Edwards AL, Symonds CJ, Beck PL (2006): Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World Journal of Gastroenterology*; 12(44):7197-202.
37. Khokhar AS, Seidner DL (2004): The Pathophysiology of Pancreatitis. *Nutrition in Clinical Practice*; 19(1):5-15.
38. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): Volanesorsen (ISIS 304801). ISIS 304801-CS6. The APPROACH study report. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ISIS 304801 administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). [VERTRAULICH].
39. Kloer HU, Hauenschild A (2003): Severe chylomicronemia: Clinical epidemiology and recommendations for treatment. *Atherosclerosis Supplements*; 4(2):234-5.
40. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, et al. (2008): Acute Pancreatitis in a Cohort of 129 Patients Referred for Severe Hypertriglyceridemia. *Pancreas*; 37(1):13-8.
41. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L (2013): Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*; 173(2):162-4.
42. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP (2016): Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *Journal of Clinical Lipidology*; 10(4):880-90.
43. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA (2011): Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid

- clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids in Health and Disease*; 10(1):157.
44. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D (2014): Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 48(3):195-203.
 45. Pascual I, Sanahuja A, García N, Vázquez P, Moreno O, Tosca J, et al. (2019): Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatology*; 19(5):623-9.
 46. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. (2002): Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 17:S15-39.
 47. Bardia A, Garg G (2015): Correlation of Triglycerides and Acute Pancreatitis: a Systematic Evidence Review. *Value in Health*; 18(7):A382.
 48. Makhija R, Kingsnorth AN (2002): Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*; 9:401-10.
 49. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH (1990): Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*; 174(2):331-6.
 50. Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW (2001): Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery*; 88(7):975-9.
 51. Stuyt PMJ, Demacker PNM, Stalenhoef AFH (1986): Pancreatitis induced by oestrogen in a patient with type I hyperlipoproteinaemia. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*; 293(6549):734.
 52. Lee J, Goldberg IJ (2008): Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis created by oral estrogen and in vitro fertilization ovulation induction. *Journal of clinical lipidology*; 2(1):63-6.
 53. Warth MR, Arky RA, Knopp RH (1975): Lipid Metabolism in Pregnancy. III. Altered Lipid Composition in Intermediate, Very Low, Low, and High-Density Lipoprotein Fractions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 41(4):649-55.
 54. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. (2000): Low Density Lipoprotein (LDL) Subfractions during Pregnancy: Accumulation of Buoyant LDL with Advancing Gestation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 85(12):4543-50.
 55. Watts GF, Morton K, Jackson P, Lewis B (1992): Management of patients with severe hypertriglyceridaemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 99(2):163-6.
 56. Gupta N, Ahmed S, Shaffer L, Cavens P, Blankstein J (2014): Severe Hypertriglyceridemia Induced Pancreatitis in Pregnancy. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*; 2014:485493.
 57. Kayataş SE, Eser M, Cam C, Cogendez E, Guzin K (2010): Acute pancreatitis associated with hypertriglyceridemia: a life-threatening complication. *Archives of Gynecology and Obstetrics*; 281(3):427-9.
 58. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM (2006): Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*; 113(4):379-86.
 59. Guda NM, Nøjgaard C (2015): Recurrent acute pancreatitis and progression to chronic pancreatitis. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://www.pancreapedia.org/reviews/recurrent-acute-pancreatitis-and-progression-to-chronic-pancreatitis>.

60. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F (2011): Progression From Acute to Chronic Pancreatitis: Prognostic Factors, Mortality, and Natural Course. *Pancreas*; 40(8):1195-200.
61. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI (2012): Natural History Following the First Attack of Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*; 107:1096–103.
62. Whitcomb DC (2004): Mechanisms of Disease: advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*; 1(1):46-52.
63. Sisman G, Erzin Y, Hatemi I, Caglar E, Boga S, Singh V, et al. (2014): Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: a single-center study. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*; 13(2):209-14.
64. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD (2012): Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*; 28(4):338-42.
65. Cui Y, Andersen DK (2011): Pancreatogenic Diabetes: Special Considerations for Management. *Pancreatology*; 11(3):279-94.
66. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. (2013): Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*; 13(4):336-42.
67. Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, Gwosdow AR, Gilstrap A, Brown A (2017): The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 15(11):879-87.
68. de Man FH, Weverling-Rijnsburger AWE, van der Laarse A, Smelt AHM, Jukema JW, Blauw GJ (2000): Not Acute but Chronic Hypertriglyceridemia Is Associated With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 20(3):744-50.
69. Sarr MG, Sakorafas GH (1999): Incapacitating pain of chronic pancreatitis: a surgical perspective of what is known and what needs to be known. *Gastrointestinal Endoscopy*; 49(3, Part 2):S85-9.
70. Johnson C, Stroes ES, Soran H, Wierzbicki A, Moulin P, Bruckert E, et al. (2015): Issues Affecting Quality of Life and Disease Burden in Lipoprotein Lipase Deficiency (LpI) - First Step Towards a Pro Measure in LpI. *Value in Health*; 18(7):A707.
71. Pendharkar SA, Salt K, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS (2014): Quality of Life After Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pancreas*; 43(8):1194-200.
72. Neelamekam S, Kwok S, Malone R, Wierzbicki AS, Soran H (2017): The impact of lipoprotein lipase deficiency on health-related quality of life: a detailed, structured, qualitative study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 12(1):156.
73. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. (2018): Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(5):1234-43.e5.
74. Kassner U, Dippel M, Steinhagen-Thiessen E (2017): Schwere Hypertriglyceridämie. *Der Internist*; 58(8):866-76.
75. National Institutes of Health (NIH) (2015): Familial lipoprotein lipase deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/000408.htm>.

76. National Organization for Rare Disorders (NORD) (2016): Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-lipoprotein-lipase-deficiency/>.
77. NIHR Horizon Scanning Centre (2013): LCQ908 (Pradigastat) for familial chylomicronaemia syndrome – first line. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/lcq908-pradigastat-for-familial-chylomicronaemia-syndrome-first-line/>.
78. NIHR HSRIC (2016): Volanesorsen for familial chylomicronemia syndrome – first line. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Volanesorsen-June16.pdf>.
79. Viljoen A, Wierzbicki AS (2012): Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*; 10(4):505-14.
80. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L (2018): Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology*; 12(4):908-19.
81. Stefanutti C, Julius U (2015): Treatment of primary hypertriglyceridemia states – General approach and the role of extracorporeal methods. *Atherosclerosis Supplements*; 18(Supplement C):85-94.
82. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2012): Fettstoffwechselstörungen. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>.
83. Brisson D, Méthot J, Tremblay K, Tremblay M, Perron P, Gaudet D (2010): Comparison of the efficacy of fibrates on hypertriglyceridemic phenotypes with different genetic and clinical characteristics. *Pharmacogenetics and Genomics*; 20(12):742-47.
84. Grütmacher P, Kleinert C, Dorbath C, Öhm B (2015): Indications for apheresis as an ultima ratio treatment of refractory hyperlipidemias. *Clinical Research in Cardiology Supplements*; 10(1):2-7.
85. uniQure (2017): uniQure Announces It Will Not Seek Marketing Authorization Renewal for Glybera in Europe. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://uniquire.com/GL_PR_Glybera%20withdrawal_FINAL_PDF.pdf.
86. European Medicines Agency (EMA) (2015): EPAR summary for the public: Glybera, alipogene tiparvovec. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002145/WC500135474.pdf.
87. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA (2002): Usefulness of Orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *American Journal of Cardiology*; 89(2):229-31.
88. Gaudet D, Signorovitch J, Swallow E, Fan L, Tremblay K, Brisson D, et al. (2013): Medical resource use and costs associated with chylomicronemia. *Journal of Medical Economics*; 16(5):657-66.
89. Lachaine J, Gaudet D, Miron A, Tremblay K (2015): Hospitalizations In Hyperchylomicronemia Patients In Quebec, Canada; Results From A Real-World Observational Study. *Value in Health*; 18(7):A679.
90. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al. (2013): Acute pancreatitis – costs for healthcare and loss of production. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*; 48(12):1459-65.

91. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation: Phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III for the treatment of familial chylomicronaemia syndrome. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/03/WC500164322.pdf.
92. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 13.3.2019 concerning the transfer of the designation of "Phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190313144273/dec_144273_en.pdf.
93. European Commission (2019): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 3.5.2019 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Waylivra -volanesorsen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/dec_144371_en.pdf.
94. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2019): Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Waylivra (volanesorsen). [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/waylivra-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
95. Gordts PLSM, Nock R, Son N-H, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. (2016): ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *The Journal of clinical investigation*; 126(8):2855-66.
96. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (2000): VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=DE>.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte Nr. 273 - Alipogentiparvovec – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 30.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-704/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Alipogentiparvovec.pdf.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alipogentiparvovec. [Zugriff: 30.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3224/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvovec_2014-11-01-D-138_TrG.pdf.
99. Johansen CT, Hegele RA (2011): Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Current Opinion in Lipidology*; 22(4):247-53.
100. Nierman MC, Rip J, Twisk J, Meulenberg JJM, Kastelein JJP, Stroes ESG, et al. (2005): Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *The Netherlands Journal of Medicine*; 63(1):14-9.

101. Statistisches Bundesamt (2019): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni_2018.pdf.
103. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige

Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Behandlungsjahr				
Behandlungsschema a				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. Ab dem 4. Monat: Einmal alle 2 Wochen.	33	1
Behandlungsschema b				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. 4. bis 6. Monat: Einmal alle 2 Wochen. Ab dem 7. Monat: Einmal wöchentlich.	46	1
Behandlungsschema c				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. 4. bis 6. Monat: Einmal alle 2 Wochen. 7. bis 9. Monat: Einmal wöchentlich. Ab dem 10. Monat: Einmal alle 2 Wochen.	39	1
Ab dem 2. Behandlungsjahr				
Behandlung einmal wöchentlich				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> Einmal wöchentlich.	52	1
Behandlung alle zwei Wochen				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> Einmal alle 2 Wochen.	26	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-5 stellt den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Volanesorsen (Waylivra[®]) gemäß der Fachinformation dar. Da es sich bei der Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra[®]) um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Die Gabe erfolgt als subkutane Injektion mit einer Fertigspritze Volanesorsen (Waylivra[®]) [1-3].

Während der Gabe von Volanesorsen (Waylivra[®]) ist ein kontinuierliches Monitoring der Thrombozytenzahl notwendig. Fällt die Zahl der Thrombozyten in einen Bereich zwischen $100 \times 10^9/L$ bis $139 \times 10^9/L$, ist die Dosierung – unabhängig des gerade verfolgten Behandlungsschemas – auf eine Gabe alle zwei Wochen zu beschränken. Sinkt die Anzahl auf einen Bereich zwischen $50 \times 10^9/L$ bis $99 \times 10^9/L$, ist die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra[®]) für mindesten vier Wochen zu pausieren und darf erst nach einem Anstieg auf über $100 \times 10^9/L$ mit einer Gabe alle zwei Wochen fortgeführt werden. Sinkt die Thrombozytenzahl auf weniger als $50 \times 10^9/L$, ist die Behandlung umgehend abzusetzen. Da es sich bei Volanesorsen (Waylivra[®]) um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, werden bei der Darstellung der Kosten keine Therapieabbrüche oder Therapiepausierungen dargestellt.

Der Behandlungsmodus des ersten Behandlungsjahres weicht von dem des zweiten und aller weiteren Behandlungsjahre ab, weshalb die geforderten Angaben getrennt für das erste Jahr und die Folgejahre dargestellt werden.

Bei normaler Thrombozytenzahl erfolgt laut Fachinformation die Behandlung in den ersten drei Behandlungsmonaten einmal wöchentlich, gefolgt von einer Reduzierung der Dosisfrequenz auf eine Behandlung alle zwei Wochen für die nächsten drei Monate. Nach diesen sechs Behandlungsmonaten ergeben sich gemäß der Fachinformation drei verschiedene Behandlungsschemata, jeweils in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung gemessen an den Triglyzeridwerten. Wie nachfolgend erläutert, ergibt sich aus diesen Schemata für das erste Behandlungsjahr eine Dosierung mit 33, 46 oder 39 Fertigspritzen, wobei eine

Behandlung mit 33 Fertigspritzen der Standardbehandlung bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung entspricht.

In „Behandlungsschema a“ wird der Behandlungsmodus von einer kontinuierlichen Gabe von Volanesorsen (Waylivra®) einmal alle zwei Wochen für den Rest des Behandlungsjahres beibehalten. Insgesamt ergeben sich daraus im ersten Jahr 33 Behandlungen pro Patient.

Eine Hochtitration auf eine Gabe von Volanesorsen (Waylivra®) einmal wöchentlich für das laufende Behandlungsjahr erfolgt in „Behandlungsschema b“, wenn laut behandelndem Facharzt das Ansprechen in Form einer Abnahme der Triglyzeridwerte als unzureichend bewertet wurde. In diesem Behandlungsschema ergeben sich pro Patient 46 Behandlungen im ersten Behandlungsjahr.

In „Behandlungsschema c“ erfolgt die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra®) für weitere drei Monate einmal wöchentlich, wenn laut behandelndem Facharzt das Ansprechen in Form einer Abnahme der Triglyzeridwerte als unzureichend bewertet wurde. Bewirkt diese wöchentliche Behandlung keine signifikante zusätzliche Abnahme der Triglyzeridwerte, sollte die Gabe für die letzten drei Monate des Behandlungsjahres erneut auf eine Gabe einmal alle zwei Wochen reduziert werden. Somit ergeben sich insgesamt in „Behandlungsschema c“ 39 Behandlungen pro Patient im ersten Behandlungsjahr.

Im zweiten sowie allen folgenden Behandlungsjahren erfolgt die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra®) entweder einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen jeweils in Abhängigkeit des vorherigen Behandlungsmodus und der Thrombozytenzahl. Somit ergeben sich jährlich 26 bis maximal 52 Behandlungen ab dem zweiten Behandlungsjahr, wobei eine Behandlung mit 26 Fertigspritzen der Standardbehandlung ab dem zweiten Behandlungsjahr bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung während des ersten Behandlungsjahres entspricht. [1-3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
1. Behandlungsjahr			
Behandlungsschema a			
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. Ab dem 4. Monat: Einmal alle 2 Wochen.	33
Behandlungsschema b			
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. 4. bis 6. Monat: Einmal alle 2 Wochen. Ab dem 7. Monat: Einmal wöchentlich.	46
Behandlungsschema c			
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> 1. bis 3. Monat: Einmal wöchentlich. 4. bis 6. Monat: Einmal alle 2 Wochen. 7. bis 9. Monat: Einmal wöchentlich. Ab dem 10. Monat: Einmal alle 2 Wochen.	39
Ab dem 2. Behandlungsjahr			
Behandlung einmal wöchentlich			
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> Einmal wöchentlich.	52
Behandlung einmal alle 2 Wochen			
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	<u>Kontinuierlich</u> Einmal alle 2 Wochen.	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Nicht zutreffend. ^a</i>	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Behandlungsjahr				
Behandlungsschema a				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	33	285 mg (1 Fertigspritze à 285 mg) ^a	9.405 mg (33 Fertigspritzen à 285 mg)
Behandlungsschema b				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	46	285 mg (1 Fertigspritze à 285 mg) ^a	13.110 mg (46 Fertigspritzen à 285 mg)
Behandlungsschema c				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	39	285 mg (1 Fertigspritze à 285 mg) ^a	11.115 mg (39 Fertigspritzen à 285 mg)
Ab dem 2. Behandlungsjahr				
Behandlung einmal wöchentlich				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	52	285 mg (1 Fertigspritze à 285 mg) ^a	14.820 mg (52 Fertigspritzen à 285 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Behandlung einmal alle 2 Wochen				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	26	285 mg (1 Fertigspritze à 285 mg) ^a	7.410 mg (26 Fertigspritzen à 285 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^b	-	-	-	-
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf Volanesorsen. Dies entspricht 300 mg Volanesorsen-Natrium.</p> <p>b: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Nach den Angaben der Fachinformation beträgt bei normaler Thrombozytenzahl die empfohlene Anfangsdosis 285 mg Volanesorsen (Waylivra®), entspricht 300 mg Volanesorsen-Natrium) einmal wöchentlich über drei Monate, gefolgt von einer Gabe von 285 mg alle zwei Wochen über weitere drei Monate [1-3].

Nach diesem anfänglichen Behandlungsschema über insgesamt sechs Monate kann bei normaler Thrombozytenzahl in drei Behandlungsmodi unterschieden werden, die jeweils abhängig vom Ansprechen der Behandlung gemessen an den Triglyzeridwerten sind:

In „Behandlungsschema a“ erfolgt eine Gabe von 285 mg Volanesorsen (Waylivra®) weiterhin alle zwei Wochen, wobei sich 33 Behandlungstage über das erste Behandlungsjahr sowie ein Verbrauch von insgesamt 9.405 mg in 33 Fertigspritzen ergeben. Eine Hochtitration auf eine Gabe von Volanesorsen (Waylivra®) einmal wöchentlich für das laufende Behandlungsjahr erfolgt in „Behandlungsschema b“, daraus ergeben sich 46 Behandlungstage und ein Verbrauch von 13.110 mg Volanesorsen (Waylivra®) in 46 Fertigspritzen. In „Behandlungsschema c“ erfolgt die Behandlung zunächst für weitere drei Monate einmal wöchentlich und wird für die letzten drei Monate auf eine Gabe einmal alle zwei Wochen reduziert. Dies entspricht 39 Behandlungstagen über das erste Jahr sowie einem Verbrauch von 11.115 mg Volanesorsen (Waylivra®) in 39 Fertigspritzen. Dabei entspricht eine Behandlung mit 33 Fertigspritzen der Standardbehandlung bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung.

Im zweiten sowie allen folgenden Behandlungsjahren erfolgt die Behandlung entweder einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen, jeweils in Abhängigkeit des vorherigen Behandlungsmodus und der Thrombozytenzahl. Dies entspricht 52 Behandlungstagen sowie einem Verbrauch von 14.820 mg in 52 Fertigspritzen Volanesorsen (Waylivra®) bzw. 26 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 7.410 mg in 26 Fertigspritzen. Dabei entspricht eine Behandlung mit 26 Fertigspritzen der Standardbehandlung ab dem zweiten Behandlungsjahr bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung während des ersten Behandlungsjahres [1-3].

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Volanesorsen (Waylivra®)	Waylivra®, [1,5 ml = 285 mg] ^a , 1 Fertigspritze PZN: 14327526 AVP: 20.281,37 €	19.124,60 € [1,77 € ^b , 1.155,00 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend. ^d	-	-
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf Volanesorsen, also auf 190 mg/mL Volanesorsen. Dies entspricht 300 mg Volanesorsen-Natrium, also 200 mg/mL Volanesorsen-Natrium.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a SGB V.</p> <p>d: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-8 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 16.500,00 € für eine Packung mit einer Fertigspritze à 285 mg Volanesorsen (Waylivra®). Nach Berechnung des Großhandelszuschlag (3,15 % vom ApU, maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) und des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 20.281,37 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [4]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),
- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 19.124,60 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (= 20.281,37 € - 1.155,00 € - 1,77 €).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie,

jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Behandlungsjahr und alle weiteren				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	Thrombozyten-zählung (GOP 32037)	Einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen.	26 bis 52
1. Behandlungsjahr				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	Bestimmung Triglyzerid-Werte (GOP 32063)	Vor Beginn der Behandlung, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und in Behandlungsschemata b und c nach 9 Monaten.	3 bis 4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation [1-3] darf Volanesorsen (Waylivra®) nur in Verbindung mit einer regelmäßigen Überwachung der Thrombozytenzahl verabreicht werden. Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt und während der Behandlung kontinuierlich mindestens alle zwei Wochen überwacht werden. Eine Erhöhung der Kontrollhäufigkeit auf einen wöchentlichen Rhythmus wird notwendig, wenn die Zahl der Thrombozyten in einen Bereich zwischen $100 \times 10^9/L$ bis $139 \times 10^9/L$ fällt. Gleichzeitig soll bei dieser Thrombozytenzahl die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra®) nur alle zwei Wochen erfolgen.

Sinkt die Thrombozytenzahl auf einen Bereich zwischen $50 \times 10^9/L$ bis $99 \times 10^9/L$, ist die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra®) für mindesten vier Wochen zu pausieren und darf erst nach einem Anstieg auf über $100 \times 10^9/L$ mit einer Gabe alle zwei Wochen fortgeführt

werden. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl zwischen $75 \times 10^9/L$ und $99 \times 10^9/L$ erfolgt die Überwachung dabei weiterhin wöchentlich. Sinkt die Thrombozytenzahl auf einen Bereich zwischen $50 \times 10^9/L$ bis $74 \times 10^9/L$, muss alle zwei bis drei Tage eine Zählung der Thrombozyten durchgeführt werden. Sinkt die Thrombozytenzahl auf weniger als $50 \times 10^9/L$, ist die Behandlung umgehend abzusetzen und eine tägliche Überwachung der Thrombozytenzahl empfohlen.

Für die Ermittlung der Kosten der Thrombozytenzählung als zusätzliche Leistung für die GKV wird eine kontinuierliche Thrombozytenzählung einmal alle zwei Wochen bzw. einmal wöchentlich angesetzt. Patienten, für die eine höhere Kontrollhäufigkeit notwendig ist, müssen gleichzeitig die Therapie mit Volanesorsen (Waylivra®) pausieren. Da es sich bei Volanesorsen (Waylivra®) um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, werden bei der Darstellung der Kosten keine Therapieabbrüche oder Therapiepausierungen dargestellt. Dementsprechend entfällt nachfolgend die Darstellung der Kosten der Thrombozytenzählung alle zwei bis drei Tage.

Demzufolge ergibt sich eine Spanne von 26 bis 52 Thrombozytenzählungen pro Patient pro Jahr.

Weiterhin ist im ersten Behandlungsjahr eine Überprüfung der Triglyzeridwerte notwendig, um das Ansprechen auf die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra®) zu überprüfen und gegebenenfalls den Behandlungsmodus anzupassen. Für alle Patienten ist die erste Überprüfung der Triglyzeridwerte vor Beginn der Behandlung und nach den ersten drei Behandlungsmonaten notwendig. Weitere drei Monate später wird eine erneute Bestimmung der Triglyzeridwerte durchgeführt, nach der entschieden wird, unter welchem Behandlungsmodus die Patienten nachfolgend fallen. Somit sind in „Behandlungsschema a“ drei Überprüfungen der Triglyzerid-Werte notwendig. In „Behandlungsschema b“ und „Behandlungsschema c“ wird eine weitere Erhebung der Werte notwendig, daraus ergeben sich insgesamt vier Überprüfungen der Triglyzerid-Werte.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Thrombozytenzählung (GOP 32037)	0,25 €
Bestimmung Triglyzeride (GOP 32063)	0,25 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand vom 09.07.2019 [5] betragen die Kosten pro Thrombozytenzählung (Gebührenordnungsposition [GOP] 32037) insgesamt 0,25 €. Demzufolge ergeben sich pro Patient zusätzliche jährliche Kosten für die GKV in Höhe von 6,50 € bei einer Thrombozytenzählung alle zwei Wochen bzw. 13,00 € bei einer wöchentlichen Zählung.

Laut des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand vom 09.07.2019 [5] betragen die Kosten pro Bestimmung der Triglyzeridwerte (GOP 32063) insgesamt 0,25 €. Somit ergeben sich zusätzliche Kosten in Höhe von 0,75 € in „Behandlungsschema a“ sowie 1,00 € in den Behandlungsschemata „b“ und „c“ pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Behandlungsjahr und alle weiteren				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	Thrombozytenzählung (GOP 32037)	6,50 € bis 13,00 €	390,00 € bis 1.573,00 €
1. Behandlungsjahr				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	Bestimmung Triglyzerid-Werte (GOP 32063)	0,75 € bis 1,00 €	45,00 € bis 121,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Nicht zutreffend. ^a</i>	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Die nachfolgende Tabelle 3-12 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-12: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
1. Behandlungsjahr				
Behandlungsschema a				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	631.111,80 €	7,25 € – 13,75 €	631.119,05 € – 631.125,55 €
Behandlungsschema b				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	879.731,60 €	7,50 € – 14,00 €	879.739,10 € – 879.745,60 €
Behandlungsschema c				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	745.859,40 €	7,50 € – 14,00 €	745.866,90 € – 745.873,40 €
Ab dem 2. Behandlungsjahr				
Behandlung einmal wöchentlich				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	994.479,20 €	6,50 € – 13,00 €	994.485,70 € – 994.492,20 €
Behandlung einmal alle 2 Wochen				
Volanesorsen (Waylivra®)	Erwachsene Patienten mit FCS	497.239,60 €	6,50 € – 13,00 €	497.246,10 € – 497.252,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach

Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
1. Behandlungsjahr ^{b, c}			
Behandlungsschemata a, b und c			
Volanesorsen (Waylivra [®])	Erwachsene Patienten mit FCS	631.119,05 € – 879.745,60 €	37.867.143 € – 106.449.218 €
Ab dem 2. Behandlungsjahr ^{b, d}			
Behandlung einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen			
Volanesorsen (Waylivra [®])	Erwachsene Patienten mit FCS	497.246,10 € – 994.492,20 €	29.834.766 € – 120.333.556 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend. ^e	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Der Behandlungsmodus des ersten Behandlungsjahres weicht von dem des zweiten und aller weiteren Behandlungsjahre ab, weshalb die geforderten Angaben getrennt für das erste und die Folgejahre dargestellt werden.</p> <p>c: Bei normaler Thrombozytenzahl erfolgt laut Fachinformation die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra[®]) in den ersten drei Behandlungsmonaten einmal wöchentlich, gefolgt von einer Reduzierung der Dosisfrequenz auf eine Behandlung alle zwei Wochen für die nächsten drei Monate. Nach diesen sechs Behandlungsmonaten ergeben sich gemäß der Fachinformation drei verschiedene Behandlungsschemata, jeweils in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung gemessen an den Triglyzeridwerten. Aus diesen Schemata ergibt sich für das erste Behandlungsjahr eine Dosierung mit 33, 46 oder 39 Fertigspritzen. Die hier dargestellte Spanne umfasst daher eine Dosierung zwischen 33 und 46 Fertigspritzen pro Jahr, wobei eine Behandlung mit 33 Fertigspritzen der Standardbehandlung bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung entspricht.</p> <p>d: Im zweiten sowie allen folgenden Behandlungsjahren erfolgt die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra[®]) entweder einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen jeweils in Abhängigkeit des vorherigen Behandlungsmodus und der Thrombozytenzahl. Somit ergibt sich eine Spanne von jährlich 26 bis maximal 52 Fertigspritzen ab dem zweiten Behandlungsjahr, wobei eine Behandlung mit 26 Fertigspritzen der Standardbehandlung ab dem zweiten Behandlungsjahr bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung während des ersten Behandlungsjahres entspricht.</p> <p>e: Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Volanesorsen (Waylivra®) ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war [1-3]. Bei Volanesorsen (Waylivra®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es bisher keine zufriedenstellende Behandlung gab, und Volanesorsen ist das einzige zugelassene Arzneimittel für diese Erkrankung.

Gemäß der SmPC ist Volanesorsen (Waylivra®) kontraindiziert bei einer chronischen oder ursächlich unklaren Thrombozytopenie. Bei einer Thrombozytenzahl von $< 140 \times 10^9/L$ darf die Therapie nicht eingeleitet werden. Weitere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung finden sich im Abschnitt 3.4.1.

Bedingt durch die Unsicherheit der in Abschnitt 3.2.3 gemachten Angaben zur Prävalenz gestaltet sich eine valide Abschätzung der Versorgungsanteile von Volanesorsen (Waylivra®) als schwierig.

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

Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und vergleichbarer Therapien

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Volanesorsen aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der durchschnittliche Jahresverbrauch wurden der SmPC bzw. der Fachinformation von Waylivra® mit Stand vom Mai 2019 entnommen [1-3].

Der Herstellerabgabepreis für Volanesorsen entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die Fachinformationen von Volanesorsen zurückgegriffen [1-3]. Die aus zusätzlichen GKV-Leistungen resultierenden Kosten wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 3. Quartal 2019 vom 09.07.2019) [5] ermittelt und für die jeweilige Patientengruppe berechnet.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.

2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. [Zugriff: 27.11.2017]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Volanesorsen (Waylivra®) wurden dem Anhang I der SmPC bzw. der Fachinformation für Waylivra® mit Stand vom Mai 2019 entnommen [1-3].

Anwendungsgebiete

Die Anwendung von Waylivra® ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit FCS hat. Bevor die Verabreichung von Waylivra® begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen von Hypertriglyzeridämie (z. B. nicht kontrollierter Diabetes, Hypothyreose) ausgeschlossen oder angemessen behandelt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 285 mg in 1,5 mL Injektionslösung, die über drei Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach drei Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle zwei Wochen zu reduzieren.

Bei Patienten mit einer Abnahme der Serumtriglyzeride $< 25\%$ oder wenn nach drei Monaten Behandlung mit Volanesorsen 285 mg pro Woche keine Serumtriglyzeridwerte unter 22,6 mmol/L erreicht werden, muss die Behandlung jedoch abgesetzt werden.

Nach sechs Monaten Behandlung mit Volanesorsen sollte eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf 285 mg pro Woche in Betracht gezogen werden, wenn laut betreuendem erfahrenen Facharzt das Ansprechen der Triglyzeridabnahme im Serum als unzureichend bewertet wurde und unter der Bedingung, dass die Thrombozytenzahlen im Normalbereich liegen. Wenn die höhere Dosis von 285 mg einmal wöchentlich nach neun Monaten keine signifikante zusätzliche Triglyzeridabnahme bewirkt, sollte die Dosis der Patienten wieder auf 285 mg alle zwei Wochen herabgesetzt werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, die Injektionen in dem vom Arzt festgelegten Zeitabstand stets am gleichen Wochentag vorzunehmen.

Falls eine Dosis versäumt und dies innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, muss der Patient die versäumte Injektion so schnell wie möglich nachholen. Falls er sein Versäumnis nicht innerhalb von 48 Stunden bemerkt, ist die versäumte Dosis auszulassen und die nächste Injektion zum planmäßigen Zeitpunkt vorzunehmen.

Thrombozytenkontrolle und Dosisanpassungen

Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Wenn die Thrombozytenzahl unter $140 \times 10^9/L$ liegt, muss ungefähr eine Woche später zur Kontrolle eine weitere Bestimmung vorgenommen werden. Wenn die Thrombozytenzahl bei einer zweiten Bestimmung unter $140 \times 10^9/L$ bleibt, darf die Therapie mit Waylivra® nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Die Therapiedurchführung und -überwachung ist entsprechend den Laborwerten anzupassen, wie in Tabelle 3-14 dargestellt.

Jegliche Wiederaufnahme der Therapie nach einer Pause oder Unterbrechung aufgrund einer schweren Thrombozytopenie ist sorgfältig abzuwägen, auch wenn die Thrombozytenwerte wieder $\geq 100 \times 10^9/L$ liegen. Nach einem Therapieabbruch sollte vor der Wiederaufnahme ein Hämatologe konsultiert werden.

Tabelle 3-14: Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Waylivra®

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/L$)	Dosis (285 mg Fertigspritze)	Kontrollhäufigkeit
Normal (≥ 140)	Anfangsdosis: Wöchentlich Nach drei Monaten: alle zwei Wochen	Alle zwei Wochen
100 bis 139	Alle zwei Wochen	Wöchentlich
75 bis 99	\geq vier Wochen Pause, Wiederaufnahme alle zwei Wochen, wenn Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$	Wöchentlich
50 bis 74 ^a	\geq vier Wochen Pause, Wiederaufnahme alle zwei Wochen, wenn Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$	Alle 2–3 Tage
Weniger als 50 ^{a, b}	Behandlung absetzen; Glucocorticoide empfohlen	Täglich
<p>a: Siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern/nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)/Antikoagulanzen.</p> <p>b: Die Konsultation durch einen Hämatologen ist für die Nutzen/Risiko-Abwägung einer möglichen weiteren Behandlung mit Volanesorsen erforderlich.</p>		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Menschen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Daten von Patienten ab 65 Jahren vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung nicht belegt und diese Patienten sollten engmaschig beobachtet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Das Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geprüft. Es wird nicht über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert, daher sind Dosisanpassungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz vermutlich nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung geeignet. Es darf nicht intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Die Fertigspritzen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss Waylivra® einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht zur Injektion verwendet werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden.

Die erste vom Patienten oder einer Pflegeperson verabreichte Injektion sollte unter Anleitung einer qualifizierten medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Patienten bzw. Pflegepersonen sind in der Anwendung des Arzneimittels entsprechend den Vorgaben in der Patienteninformation zu schulen.

Die Fertigspritzen sollten vor der Injektion Raumtemperatur annehmen. Dafür werden sie mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus der Kühlung (2–8 °C) genommen. Sonstige Methoden zum Aufwärmen sollten nicht verwendet werden. Dass die Fertigspritze eine sichtbare Luftblase enthält, ist normal. Versuchen Sie nicht, diese Luftblase zu entfernen.

Es ist wichtig, für die Injektion abwechselnd verschiedene Stellen zu verwenden. Mögliche Injektionsbereiche sind der Bauch, die Oberschenkel und die Außenseiten der Oberarme. Bei einer Injektionsstelle am Oberarm muss die Injektion von einer anderen Person durchgeführt werden. Im Bereich der Gürtellinie oder an anderen Stellen, an denen Druck oder Reibung durch die Kleidung entstehen kann, sollten keine Injektionen vorgenommen werden. Das Arzneimittel darf nicht in tätowierte Hautbereiche, Pigmentmale, Muttermale, Hämatome, Exantheme oder Hautbereiche, die empfindlich, gerötet, verhärtet, geprellt, verbrannt, entzündet oder nicht intakt sind, injiziert werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumhydroxid zur pH-Einstellung, Salzsäure zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke).

Chronische oder ursächlich unklare Thrombozytopenie. Bei Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 140 \times 10^9/L$) darf die Therapie nicht eingeleitet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytopenie

Unter Waylivra® kommt es bei Patienten mit FCS sehr häufig zu einem Abfall der Thrombozytenzahl bis hin zur Thrombozytopenie (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Patienten mit geringem Körpergewicht (unter 70 kg) sind möglicherweise besonders gefährdet, eine Thrombozytopenie zu entwickeln. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel müssen Patienten mit FCS daher engmaschig auf Thrombozytopenien untersucht werden (siehe Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“). Empfehlungen zur Anpassung der Häufigkeit von Kontrollen und der Dosierung sind in Tabelle 3-14 zusammengestellt.

Bei einer Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/L$ sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und

Antikoagulantien abzusetzen. Bei Werten unter $50 \times 10^9/L$ müssen diese Arzneimittel definitiv abgesetzt werden (siehe Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie Anzeichen von Blutungen feststellen, beispielsweise Petechien, spontane Hämatome, Hyposphagma oder sonstige ungewöhnliche Blutungen (einschließlich Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Stuhl oder ungewöhnlich starke Menstruationsblutungen), Nackensteifigkeit, untypische starke Kopfschmerzen oder auffällig lang anhaltende Blutungen.

LDL-Cholesterin-Spiegel

Unter der Behandlung mit Waylivra® kann der LDL-Cholesterin-Spiegel ansteigen, bleibt aber in der Regel im Normalbereich.

Renale Toxizität

Nach Anwendung von Volanesorsen und anderen subkutan oder intravenös injizierten Antisense-Nukleotiden wurden renotoxische Wirkungen festgestellt. Es wird empfohlen, vierteljährlich routinemäßig einen Nachweis auf Nephrotoxizität mittels Urinstreifen durchzuführen. Bei einem positiven Ergebnis muss eine umfassendere Untersuchung der Nierenfunktion, einschließlich Serum-Kreatinin und einer 24-Stunden-Sammlung zur Quantifizierung der Proteinurie und zur Beurteilung der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn eine Proteinurie von ≥ 500 mg/24 Stunden verzeichnet wird, oder ein Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5$ $\mu\text{mol/L}$) über dem oberen Grenzwert aufgezeichnet wird, oder die nach der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)-Gleichung geschätzte Kreatinin-Clearance ≤ 30 mL/min/1,73 m² beträgt. Die Behandlung muss auch wegen klinischer Symptome oder Anzeichen einer Niereninsuffizienz abhängig von vorangegangenen bestätigenden Bewertungen abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Nach Anwendung anderer subkutan oder intravenös injizierter Antisense-Nukleotide wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Eine Überwachung auf Hepatotoxizität anhand der Bestimmung der Leber- und Bilirubinwerte im Serum sollte vierteljährlich erfolgen. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn ein einziger Anstieg in der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 8 \times \text{ULN}$ (oberer Grenzwert des Normbereichs) vorliegt oder ein Anstieg $> 5 \times \text{ULN}$ über \geq zwei Wochen anhält oder ein geringer Anstieg von ALT oder AST in Verbindung mit einem Gesamtbilirubinwert $> 2 \times \text{ULN}$ oder INR (*International Normalized Ratio*) $> 1,5$ festgestellt wird.

Immunogenität und Entzündung

Es gab keine Hinweise auf ein verändertes Sicherheitsprofil oder eine veränderte klinische Reaktion, die mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Medikamente in Verbindung stand. Bei Verdacht auf die Bildung von Antikörpern gegen Medikamente mit klinisch signifikanter

Wirkung, wenden Sie sich an den Inhaber der Marktzulassung, um eine Antikörperbestimmung zu diskutieren.

Die Kontrolle auf Entzündungen sollte mit Hilfe einer vierteljährlichen Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis à 285 mg, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen zwischen Volanesorsen und Arzneimitteltransportern sowie Substraten, Induktoren oder Inhibitoren der Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind nicht zu erwarten. Ob die Absenkung des Triglyzeridspiegels durch Volanesorsen und die daraus eventuell resultierende Verminderung inflammatorischer Vorgänge zu einer Normalisierung der CYP-Enzym-Expression führt, ist nicht bekannt.

In klinischen Studien wurde Volanesorsen gemeinsam mit Fibraten und Fischöl angewendet, ohne dass sich Auswirkungen auf die Pharmakodynamik und -kinetik ergaben. Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden keine auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführende Nebenwirkungen gemeldet. Die Datengrundlage ist allerdings begrenzt.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung des Arzneimittels mit Alkohol oder potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Paracetamol) sind nicht bekannt. Falls Anzeichen einer Lebertoxizität festgestellt werden, sollte die Anwendung der hepatotoxischen Arzneimittel beendet werden.

Antithrombotika und Thrombozytenhemmer

Es ist nicht bekannt, ob das Blutungsrisiko erhöht wird, wenn Volanesorsen zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Blutgerinnung hemmen oder die Thrombozytenzahl vermindern bzw. die Thrombozytenfunktion beeinflussen können. Bei einer Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/L$ sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und Antikoagulantien abzusetzen, und bei Werten unter $50 \times 10^9/L$ müssen diese Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Volanesorsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte Schadwirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit schließen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung des Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In präklinischen Studien wurden sehr geringe Mengen von Volanesorsen in der Milch säugender Mäuse gefunden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien zeigen ebenfalls, dass Volanesorsen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wurde. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit des Arzneimittels wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass diese geringen Konzentrationen in der Muttermilch zu einer systemischen Exposition durch das Säugen führen.

Inwieweit Volanesorsen oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Waylivra® verzichtet bzw. die Behandlung mit Waylivra® unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Mäusen hatte Volanesorsen keinen Einfluss auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Volanesorsen hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den klinischen Studien mit FCS-Patienten wurden als Nebenwirkungen am häufigsten ein Abfall der Thrombozyten (bei 40 % der Patienten in den zulassungsvorbereitenden Studien; siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) und Reaktionen an Injektionsstellen (bei 82 % der Patienten) gemeldet.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen

In Tabelle 3-15 sind Nebenwirkungen aus den Phase III-Studien zusammengefasst, in denen Patienten mit FCS Volanesorsen subkutan erhielten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit FCS-Patienten (n = 86)

Organsystem/Klasse	Sehr häufig (n, %)	Häufig (n, %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie (10, 12 %)	Leukopenie (2, 2 %) Eosinophilie (1, 1 %) Immunthrombozytopenische Purpura (1, 1 %) spontane Hämatombildung (1, 1 %)
Erkrankungen des Immunsystems		Impfreaktion (3, 3 %) Hypersensitivität (1, 1 %) Serumkrankheitsähnliche Reaktion (1, 1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus (1, 1 %)
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit (1, 1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen (8, 9 %) Synkope (2, 2 %) Hypästhesie (1, 1 %) Präsynkope (1, 1 %) Retinale Migräne (1, 1 %) Schwindelgefühl (1, 1 %) Tremor (1, 1 %)
Augenerkrankungen		Konjunktivale Blutung (1, 1 %) Verschwommensehen (1, 1 %)
Gefäßerkrankungen		Hämatombildung (3, 3 %) Hypertonie (1, 1 %) Blutung (1, 1 %) Hitzewallungen (1, 1 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (3, 3 %) Dyspnoe (2, 2 %) Husten (1, 1 %) Verstopfte Nase (1, 1 %) Pharynxödem (1, 1 %) Giemen (1, 1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit (8, 9 %) Diarrhö (4, 5 %) Erbrechen (4, 5 %) Bauchschmerzen (4, 5 %)

Organsystem/Klasse	Sehr häufig (n, %)	Häufig (n, %)
		Mundtrockenheit (1, 1 %) Zahnfleischbluten (1, 1 %) Mundschleimhautblutung (1, 1 %) Speicheldrüsenvergrößerung (1, 1 %) Blähungen (1, 1 %) Dyspepsie (1, 1 %) Zahnfleischschwellung (1, 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem (4, 5 %) Pruritus (4, 5 %) Urtikaria (3, 3 %) Hautausschlag (3, 3 %) Verstärktes Schwitzen (2, 2 %) Petechien (1, 1 %) Ekchymosen (1, 1 %) Nachtschweiß (1, 1 %) Papel (1, 1 %) Hypertrophie der Haut (1, 1 %) Gesichtsschwellung (1, 1 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgien (8, 9 %) Arthralgien (6, 7 %) Gliederschmerzen (5, 6 %) Arthritis (2, 2 %) Rückenschmerzen (2, 2 %) Muskuloskelettale Schmerzen (2, 2 %) Nackenschmerzen (2, 2 %) Muskelkrämpfe (1, 1 %) Gelenksteife (1, 1 %) Myositis (1, 1 %) Kieferschmerzen (1, 1 %) Polymyalgia rheumatica (1, 1 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie (1, 1 %) Proteinurie (1, 1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hautrötung an der Injektionsstelle (67, 78 %) Schmerzen an der Injektionsstelle (38, 44 %) Blässe an der Injektionsstelle (37, 43 %) Schwellung an der Injektionsstelle (25, 29 %) Juckreiz an der Injektionsstelle (22, 26 %) Hautverfärbung an der Injektionsstelle (19, 22 %)	Asthenie (8, 9 %) Ermüdung (Fatigue) (8, 9 %) Hämatom an der Injektionsstelle (7, 8 %) Reaktion an der Injektionsstelle (6, 7 %) Urtikaria an der Injektionsstelle (5, 6 %) Überwärmung der Injektionsstelle (5, 6 %) Schüttelfrost (5, 6 %) Fieber (4, 5 %) Trockene Haut an der Injektionsstelle (4, 5 %) Blutung an der Injektionsstelle (4, 5 %) Hypästhesie an der Injektionsstelle (4, 5 %) Bläschenbildung an der Injektionsstelle (3, 3 %)

Organsystem/Klasse	Sehr häufig (n, %)	Häufig (n, %)
	Verhärtung der Injektionsstelle (17, 20 %) Blauer Fleck an der Injektionsstelle (10, 12 %) Ödem an der Injektionsstelle (10, 12 %)	Unwohlsein (2, 2 %) Hitzegefühl (2, 2 %) Grippeähnliches Krankheitsbild (2, 2 %) Missempfindungen an der Injektionsstelle (2, 2 %) Entzündung an der Injektionsstelle (2, 2 %) Gewebevermehrung an der Injektionsstelle (2, 2 %) Schmerzen (2, 2 %) Parästhesien an der Injektionsstelle (1, 1 %) Schorf an der Injektionsstelle (1, 1 %) Papel an der Injektionsstelle (1, 1 %) Ödem (1, 1 %) Nichtkardiale Thoraxschmerzen (1, 1 %) Blutung an einer Gefäßpunktionsstelle (1, 1 %)
Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert (34, 40 %)	Serumkreatinin erhöht (1, 1 %) Serumharnstoff erhöht (1, 1 %) Renale Kreatinin-Clearance vermindert (1, 1 %) Transaminasen erhöht (1, 1 %) Leukozytenzahl vermindert (1, 1 %) Hämoglobin vermindert (1, 1 %) Leberenzymwert erhöht (1, 1 %) INR erhöht (1, 1 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion (3, 3 %)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie

In der zulassungsvorbereitenden Phase III-Studie (APPROACH) wurde ein bestätigter Abfall der Thrombozytenzahl unter den Normalbereich ($140 \times 10^9/L$) bei 75 % der mit Volanesorsen und 24 % der mit Placebo behandelten FCS-Patienten beobachtet. Ein bestätigter Abfall unter $100 \times 10^9/L$ trat bei 47 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten und 0 % der Placebo-Patienten auf. In der Studie APPROACH und der unverblindeten Folgestudie CS7 brachen drei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 25 \times 10^9/L$, zwei Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen $25 \times 10^9/L$ und $50 \times 10^9/L$ und fünf Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen $50 \times 10^9/L$ und $75 \times 10^9/L$ die Therapie aufgrund des Thrombozytenabfalls ab. Keiner dieser Patienten hatte ein bedeutendes Blutungsereignis und bei allen normalisierten sich die Thrombozytenzahlen nach Absetzen des Arzneimittels sowie ggf. einer Glukokortikoidtherapie (mit medizinischer Indikation) wieder.

Immunogenität

In den klinischen Phase III-Studien (CS16 und APPROACH) fiel der Arzneimittelantikörpernachweis während der sechs- bzw. zwölfmonatigen Therapie bei 16 % bzw. 30 % der Patienten positiv aus. Mit dem Nachweis von Arzneimittelantikörpern war keine Veränderung des Sicherheitsprofils oder des klinischen Ansprechens verbunden, soweit dies anhand der begrenzten Langzeitdaten ausgesagt werden kann (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokalreaktionen, definiert als umschriebene Hautreaktionen jeglicher Art an der Injektionsstelle, die mehr als zwei Tage persistieren, traten bei 82 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten in der APPROACH-Studie und seiner unverblindeten Folgestudie (CS7) auf. Die meisten dieser Lokalreaktionen verliefen leicht bis mittelschwer und beinhalteten eines oder mehrere der folgenden Symptome: Erythem, Schmerzen, Juckreiz und/oder lokale Schwellung. Lokalreaktionen traten nicht bei allen Injektionen auf und führten in der Studie APPROACH bei einem Patienten zum Studienabbruch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt bisher keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung dieses Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten genau überwacht und bei Bedarf supportiv behandelt werden. Die Symptome einer Überdosierung beschränken sich voraussichtlich auf konstitutionelle Symptome und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle.

Der Nutzen einer Hämodialyse ist wahrscheinlich gering, da Volanesorsen sehr schnell in die Zellen aufgenommen wird.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Volanesorsen (Waylivra®) wurden dem Anhang II der SmPC entnommen [1, 2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“)

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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

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

Die folgenden Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Volanesorsen (Waylivra®) wurden dem Anhang IV der SmPC entnommen [1, 2].

Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine besonderen Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, vor.

In Anhang IV der SmPC ist Folgendes angemerkt: Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im *European Public Assessment Report (EPAR)* veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung wurden dem Anhang II der SmPC [1, 2] bzw. dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [4] entnommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Waylivra® in den einzelnen Mitgliedsstaaten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, *Marketing Authorisation Holder*) das endgültige Schulungsmaterial, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abzustimmen.

Ziel des Programms ist es, Informationen über die Risiken von Thrombozytopenie und Blutungen bereitzustellen; Beratung bei der Überwachung der Thrombozyten und Bereitstellung von Einzelheiten zum Algorithmus für die Anpassung der Dosisfrequenz.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Waylivra® vertrieben wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten und Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Waylivra® verschreiben, verteilen und anwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben/das folgende Schulungspaket erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspakete für Patienten
- Das Schulungsmaterial für Ärzte hat folgendes zu enthalten:
 - die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
 - einen Leitfaden für Fachleute im Gesundheitswesen

- Der Leitfaden für Fachleute im Gesundheitswesen hat folgendes zu enthalten:
 - Relevante Informationen zu Thrombozytopenie und schweren Blutungen
 - Angaben zur Population mit erhöhtem Risiko für Thrombozytopenie und Blutungen (z. B. Personen mit einem Gewicht von weniger als 70 kg) und Patienten, bei denen Waylivra® kontraindiziert ist (d. h. Patienten mit chronischer oder ungeklärter Thrombozytopenie)
 - Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozyten, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung vor und während der Behandlung
 - Patienten sind auf die Möglichkeit einer Thrombozytopenie hinzuweisen und dass sie bei Anzeichen von Blutungen sofort einen Arzt aufsuchen müssen. Die Patienten müssen daran erinnert werden, die Patientenbroschüre und den Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen zu lesen.
 - Informationen zum FCS-Register und zur PASS-Studie (Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung) sowie zur Bedeutung des Beitrags zu diesen Studien
- Das Informationspaket für Patienten hat folgendes zu enthalten:
 - Patienteninformation
 - Leitfaden für Patienten/ Pflegepersonen
- Der Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen hat folgendes zu enthalten:
 - Relevante Informationen zu Thrombozytopenie und schweren Blutungen
 - Bedeutung der Überwachung der Thrombozyten Spiegel
 - Möglicher Bedarf für Dosisanpassungen oder Behandlungspausen aufgrund der Thrombozyten-Untersuchungsergebnisse
 - Sie müssen sich der Anzeichen einer Thrombozytopenie bewusst sein und dass es wichtig ist, sofortige ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen
 - Informationen zum FCS-Register und zur PASS-Studie sowie Ermutigung zur Teilnahme an diesen Studien
 - Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das medizinisches Fachpersonal/Ärzte

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

- Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung(en) nach der Zulassung (PASS):
 - Der Antragsteller hat eine auf einem Register basierende Studie durchzuführen und deren Ergebnisse einzureichen, zur Beurteilung der Sicherheit von Waylivra® bei FCS-Patienten mit Thrombozytopenie und Blutungen (einschließlich Inzidenzrate, Schweregrad und Ergebnisse) gemäß Dosisempfehlung und Dosisalgorithmus

sowie zur Untersuchung der Adhärenz mit Überwachung der Thrombozyten und Anforderungen hinsichtlich der Dosisanpassung.

- Der Antragsteller wird die langfristige Nachbeobachtung der Patienten im Register sicherstellen.
- Fällig am: Q3 2026

Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Die folgende Tabelle 3-16 wurde dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [4] entnommen, die Angaben beziehen sich dabei auf die tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Aktivitäten.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen (RMM)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (PV-Aktivitäten)
Wichtige identifizierte Risiken		
Thrombozytopenie	<p><u>Routine-RMM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SmPC <p>Die RMM sind in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der SmPC adressiert. Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauchsinformation <p>Die Gebrauchsinformation enthält Informationen zu den Risiken einer Thrombozytopenie und zu der Bedeutung, die Anforderungen an die Überwachung der Thrombozyten zu befolgen, sowie Informationen zur Erkennung von Blutungen, die einer ärztlichen Behandlung bedürfen.</p> <p><u>Zusätzliche RMM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulung <p>Das pharmazeutische Unternehmen führt eine Schulung der Angehörigen der Heilberufe, Patienten und pflegenden Personen in Bezug auf die Sicherheitsaussagen zu einer Thrombozytopenie in der SmPC und Gebrauchsinformation sowie in Bezug auf die empfohlenen risikominimierenden Aktivitäten durch. Die Bedeutung der Überwachung der Thrombozyten, der Dosisanpassungen und der Früherkennung von Zeichen und Symptomen einer Blutung durch Patienten/pflegende Personen sowie die Notwendigkeit einer sofortigen Behandlung wird betont. Das Schulungsmaterial wird auch</p>	<p><u>Verstärkte Pharmakovigilanz</u></p> <p>Laufende Überwachung der Anzahl der Fälle mit einer reduzierten Thrombozytenzahl und einer Thrombozytopenie nach dem Inverkehrbringen. Alle Fälle einer reduzierten Thrombozytenzahl werden mit einem gezielten Fragebogen nachverfolgt, um die Überwachung der Thrombozyten, die Dosisanpassung und das Abklingen der Senkung der Thrombozytenzahl zu dokumentieren. Die Häufigkeit der Monitorierung der zusammenfassenden Daten ist geplant als eine monatliche Sicherheitsüberprüfung, aber im Fall, dass die Anzahl der Fälle als hoch erachtet wird, würde ein früheres Treffen stattfinden.</p> <p><u>Waylivra®-Produktregister</u></p> <p>Einer der Zielsetzungen des Produktregisters ist es, die Einhaltung der Überwachung der Thrombozyten und der vorgeschlagenen Dosisanpassung zur Minimierung des Risikos einer Thrombozytopenie einzuschätzen.</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen (RMM)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (PV-Aktivitäten)
	Informationen über eine Teilnahme an dem Waylivra [®] -Produktregister enthalten. Das Produkt wird bei jeder Produktlieferung zusammen mit einer Verschreibungsmappe verschickt, die Schulungsmaterialien für den behandelnden Arzt, den das Produkt ausgebenden Apotheker und den Patienten/die pflegende Person enthält.	
Reaktionen an der Injektionsstelle	<u>SmPC</u> Informationen über Reaktionen an der Injektionsstelle sind in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der SmPC gegeben. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 4	Überwachung der Anzahl der Fälle mit einem Bericht einer Reaktion an der Injektionsstelle nach dem Inverkehrbringen. Eine aktive Nachverfolgung wird mittels gezielter Fragebögen sichergestellt. Einer der Zielsetzungen des Waylivra [®] -Produktregisters ist die Bewertung der Inzidenz und Charakterisierung der mit einer Reaktion an der Injektionsstelle in Zusammenhang stehenden unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit Volanesorsen berichtet werden.
Wichtige potentielle Risiken		
Immunogenität	<u>SmPC</u> Informationen zu den Risiken einer Immunogenität sind im Abschnitt 4.4 der SmPC gegeben. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitte 2 und 4	Überwachung der Anzahl der Fälle mit einem Bericht einer Immunogenität nach dem Inverkehrbringen. Eine aktive Nachverfolgung wird mittels gezielter Fragebögen sichergestellt. Einer der Zielsetzungen des Waylivra [®] -Produktregisters ist die Bewertung der Inzidenz und Charakterisierung der mit einer Immunogenität in Zusammenhang stehenden unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit Volanesorsen berichtet werden.
Hepatotoxizität	<u>SmPC</u> Informationen zu den Risiken einer Hepatotoxizität sind im Abschnitt 4.4 der SmPC gegeben. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitte 2 und 4	Überwachung der Anzahl der Fälle mit einem Bericht einer Hepatotoxizität nach dem Inverkehrbringen. Eine aktive Nachverfolgung wird mittels gezielter Fragebögen sichergestellt. Einer der Zielsetzungen des Waylivra [®] -Produktregisters ist die Bewertung der Inzidenz und Charakterisierung der mit einer Hepatotoxizität in Zusammenhang stehenden unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit Volanesorsen berichtet werden.
Nephrotoxizität	<u>SmPC</u> Informationen zu den Risiken einer Nephrotoxizität sind im Abschnitt 4.4 der SmPC gegeben. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitte 2 und 4	Überwachung der Anzahl der Fälle mit einem Bericht einer Nephrotoxizität nach dem Inverkehrbringen. Eine aktive Nachverfolgung wird mittels gezielter Fragebögen sichergestellt. Einer der Zielsetzungen des Waylivra [®] -Produktregisters ist die Bewertung der Inzidenz

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen (RMM)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (PV-Aktivitäten)
		und Charakterisierung der mit einer Nephrotoxizität in Zusammenhang stehenden unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit Volanesorsen berichtet werden.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Schwangerschaft und während des Stillens	<u>SmPC</u> Die Anwendung bei Schwangerschaft und während des Stillens wird im Abschnitt 4.6 der SmPC diskutiert. Arzneimittel nur auf Verschreibung. <u>Gebrauchsinformation</u> Abschnitt 2	Routine-PV-Aktivitäten für das Sammeln aller Berichte einer Schwangerschaft von Patienten, die Volanesorsen während der Schwangerschaft einnehmen. Überprüfung im Rahmen von Routineprogrammen zur Signalerkennung. Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert. Beschleunigte Berichterstattung aller größeren angeborenen Anomalien. Waylivra®-Produktregister
Anwendung bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion	<u>SmPC</u> Die Anwendung bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion wird in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der SmPC diskutiert. Informationen zu den Risiken einer Hepatotoxizität werden im Abschnitt 4.4 der SmPC gegeben. Arzneimittel nur auf Verschreibung.	Routine-PV-Aktivitäten für das Sammeln von unerwünschten Ereignissen. Überprüfung von Fällen im Rahmen von Routineprogrammen zur Signalerkennung. Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert. Waylivra®-Produktregister
Anwendung bei Patienten mit einer schweren eingeschränkten Nierenfunktion	<u>SmPC</u> Die Anwendung bei Patienten mit einer schweren eingeschränkten Nierenfunktion wird in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der SmPC diskutiert. Informationen zu den Risiken einer Nephrotoxizität werden im Abschnitt 4.4 der SmPC gegeben. Arzneimittel nur auf Verschreibung.	Routine-PV-Aktivitäten für das Sammeln von unerwünschten Ereignissen. Überprüfung von Fällen im Rahmen von Routineprogrammen zur Signalerkennung. Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert. Waylivra®-Produktregister
Langzeitsicherheit	<u>Keine</u>	Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert. Waylivra®-Produktregister
Anwendung bei älteren Patienten	<u>SmPC</u> Die Anwendung bei älteren Patienten wird in den Abschnitten 4.2, 5.1 und 5.2 der SmPC diskutiert. Arzneimittel nur auf Verschreibung.	Routine-PV-Aktivitäten für das Sammeln von unerwünschten Ereignissen. Überprüfung von Fällen im Rahmen von Routineprogrammen zur Signalerkennung.

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen (RMM)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (PV-Aktivitäten)
		Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert. Waylivra®-Produktregister

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine weiteren, über die in Abschnitt 3.4.1 hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung vor.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Informationen entstammen der SmPC bzw. der Fachinformation für Waylivra® mit Stand vom Mai 2019 [1-3] und dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Akcea Therapeutics (2019): Risk Management Plan Volanesorsen (ISIS 304801). [VERTRAULICH].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11513 oder 11518	Postnatale Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden konstitutionellen genomischen Mutation in bis zu 25 Kilobasen kodierender Sequenz einschließlich zugehöriger regulatorischer Sequenzen oder Untersuchung auf eine oder mehrere in der Familie bekannte konstitutionelle Mutationen(en)	„Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) [...]“ (Seite 2, Abschnitt 4.1)	Ja
32063	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien [...] je Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride 	„Bei Patienten mit einer Abnahme der Serumtriglyceride < 25 % oder wenn nach 3 Monaten Behandlung mit Volanesorsen 285 mg pro Woche keine Serumtriglyzeridwerte unter 22,6 mmol/l erreicht werden, muss die Behandlung jedoch abgesetzt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
32037	Thrombozytenzählung	„Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden [...] Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)	Ja
32030	Orientierende Untersuchung mit visueller Auswertung mittels vorgefertigter Reagenzträger oder Reagenz-zubereitung	„Es wird empfohlen, vierteljährlich routinemäßig einen Nachweis auf Nephrotoxizität mittels Urinstreifen durchzuführen.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja
32066 oder 32067	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien [...] je Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin (Jaffé-Methode) oder <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin, enzymatisch 		

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
32052	Quantitative Bestimmung(en) der morphologischen Bestandteile durch Kammerzählung der Zellen im Sammelharn, auch in mehreren Fraktionen innerhalb von 24 Stunden (Addis-Count)	„Bei einem positiven Ergebnis muss eine umfassendere Untersuchung der Nierenfunktion, einschließlich Serum-Kreatinin und einer 24-Stunden-Sammlung zur Quantifizierung der Proteinurie und zur Beurteilung der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja, wenn Nachweis auf Nephrotoxizität positiv ist.
32058	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien [...] je Untersuchung	• Bilirubin gesamt	Ja
32059		• Bilirubin direkt	
32068		• Alkalische Phosphatase	
32069		• GOT [AST]	
32070		• GPT [ALT]	
32071		• Gamma-GT	
32072		• Alpha-Amylase	
32042	Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BKS]	„Die Kontrolle auf Entzündungen sollte mit Hilfe einer vierteljährlichen Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) erfolgen.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben zu ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, stammen aus der SmPC bzw. der Fachinformation von Volanesorsen (Waylivra®) mit Stand vom Mai 2019 [1-3].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Alle erforderlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM enthalten.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 09.07.2019 (Stand: 3. Quartal 2019) verwendet [4].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Alle erforderlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM enthalten.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 13.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Summary of Product Characteristics - Waylivra 285 mg solution for injection in pre-filled syringe. [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_en.pdf.
3. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2019): Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf.