

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)**

### **Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

#### **Lumasiran (Hyperoxalurie)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 03. Juni 2021 (BAnz AT 14.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lumasiran wie folgt ergänzt:**

## **Lumasiran**

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2020):**

Oxlumo wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen angewendet.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Lumasiran ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lumasiran:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

#### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. April 2021) und dem Amendment vom 9. Juni 2021, sofern nicht anders indiziert.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, Vorteile beim klinischen Parameter Oxalatkonzentration im Urin
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ILLUMINATE A: Lumasiran vs. Placebo

Studie ILLUMINATE-B: Nicht-kontrollierte Studie

#### Mortalität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten					

#### Morbidität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Oxalatkonzentration im 24h-Urin (mmol/24h/1,73m <sup>2</sup> ) (ILLUMINATE-A)					
Baseline-Wert	26	1,84 (0,60)	13	1,79 (0,68)	-

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Monat 3 <sup>a</sup> bis 6 <sup>a</sup> im Vergleich zu Baseline <sup>b</sup> in Prozent (%)	26	0,61 (0,17) -65,39 [-71,32; -59,45]	13	1,49 (0,65) -11,84 [-19,53; -4,15]	-53,55 [-62,31; -44,78]; < 0,001
EQ-5D-VAS <sup>d</sup> (ILLUMINATE-A)					
Baseline-Wert	24	83,3 (18,0)	12	83,9 (16,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline <sup>c</sup>	23	3,5 [-1,1; 8,0]	11	-1,8 [-8,4; 4,8]	5,3 [-2,7; 13,3]; 0,1849 <sup>e</sup>
	N	Ereignisrate [95%-KI]	N	Ereignisrate [95%-KI]	
Nierensteinereignisse <sup>f</sup> (ILLUMINATE-A), Ereignisse pro 100 Personentage <sup>g</sup> , <i>ergänzend dargestellt</i>					
Screeningphase	26	0,74 [0,38; 1,42]	13	0	-
6-monatige doppelt verblindete Phase	26	0,30 [0,17; 0,51]	13	0,18 [0,07; 0,48]	-

Endpunkt	Lumasiran	
	N	MW (SD) LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol) in Spontanurinproben (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	0,63 (0,43)
Monat 3 <sup>h</sup> bis 6 <sup>h</sup> im Vergleich zu Baseline <sup>i</sup> in Prozent (%)	18	0,14 (0,05) -71,97 [-77,52; -66,42]; < 0,0001
	N	MW (SD) Veränderung zu Baseline <sup>j</sup> , MW (SEM)
Veränderung des Wachstums (Körpergewicht, z-score) (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	-0,63 (1,29)
Veränderung zu Monat 6 <sup>k</sup>	18	-0,57 (1,26) 0,06 (0,08)
Veränderung des Wachstums (Körpergröße, z-score) (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	-0,09 (1,14)

Endpunkt	Lumasiran	
	N	MW (SD) LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Veränderung zu Monat 6 <sup>k</sup>	18	0,05 (1,25) 0,14 (0,09)
Nierensteinereignisse <sup>f</sup> (ILLUMINATE-B), Ereignisse pro 100 Personentage <sup>l,m</sup> , <i>ergänzend dargestellt</i>		
Screening	18	0,12 [0,02; 0,87]
Primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6)	18	0,07 [0; 0,14]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz <sup>q</sup> [95%-KI]; p-Wert
PedsQL Gesamtscore <sup>n,o</sup> (ILLUMINATE-A)					
Baseline <sup>p</sup>	13	77,2 (18,7)	7	87,0 (14,9)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	3,2 [-3,0; 9,3]	7	3,9 [-4,1; 11,9]	-0,8 [-11,5; 10,0]; 0,8823
KDQOL-36 <sup>r</sup> (ILLUMINATE-A), PCS <sup>s</sup>					
Baseline <sup>p</sup>	11	50,4 (6,3)	5	52,2 (8,2)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,9 [-6,4; 4,6]	5	0,6 [-7,0; 8,3]	1,6 [-11,2; 8,1]; 0,7327
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), MCS <sup>s</sup>					
Baseline <sup>p</sup>	11	52,3 (12,1)	5	56,0 (3,8)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,1 [-6,2; 6,0]	5	-4,0 [-12,4; 4,5]	3,8 [-6,9; 14,6]; 0,4518
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Krankheitslast der Nierenerkrankung <sup>o</sup>					
Baseline <sup>p</sup>	12	65,1 (23,8)	5	68,8 (33,1)	-

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz <sup>q</sup> [95%-KI]; p-Wert
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	9,1 [-3,3; 21,5]	5	1,5 [-17,1; 20,1]	7,6 [-15,0; 30,3]; 0,4808
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Symptome und Probleme der Nierenerkrankung <sup>o</sup>					
Baseline <sup>p</sup>	12	76,5 (29,9)	5	88,6 (11,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	7,6 [-4,3; 19,6]	5	8,8 [-9,0; 26,5]	-1,1 [-23,5; 21,3]; 0,9171
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben <sup>o</sup>					
Baseline <sup>p</sup>	11	84,1 (16,5)	5	93,1 (7,1)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	1,3 [-6,1; 8,7]	5	-3,3 [-13,7; 7,1]	4,6 [-8,7; 18,0]; 0,4620

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
ILLUMINATE-A	26	22 (84,6)	13	9 (69,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse <sup>t</sup>					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ILLUMINATE-A	26	1 (3,8)	13	0	n. b.
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term <sup>u</sup>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26	4 (15,4)	13	1 (7,7)	- <sub>v</sub>

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</b>	26	11 (42,3)	13	0	_w
Erythem an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	_w
Schmerzen an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	_w
Reaktion an der Injektionsstelle	26	6 (23,1)	13	0	_w
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	26	11 (42,3)	13	5 (38,5)	_v
Rhinitis	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	_v
Infektion der oberen Atemwege	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	_v
<b>Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	_v
<b>Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen</b>	26	5 (19,2)	13	2 (15,4)	_v
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	26	7 (26,9)	13	3 (23,1)	_v
Kopfschmerzen	26	3 (11,5)	13	3 (23,1)	_v
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	26	3 (11,5)	13	0	_w
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	_v

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26	3 (11,5)	13	0	_w

Endpunkt	Lumasiran	
	N	n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
ILLUMINATE-B	18	18 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
ILLUMINATE-B	18	1 (5,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse <sup>a)</sup>		
ILLUMINATE-B	18	0
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
ILLUMINATE-B	18	0
<p>a) Wenn zu einem Erhebungszeitpunkt (nach Baseline) mehrere Urinproben gesammelt wurden, so wurde der Median aus allen validen 24h-Urinproben zu den entsprechenden Messzeitpunkten gebildet.</p> <p>b) Berechnet mittels MMRM; das MMRM berücksichtigte den korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Studienvisiten und Behandlungen als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte. Die Studienvisiten gingen als kategoriale Variable ins Modell ein.</p> <p>c) Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.</p> <p>d) VAS aus EQ-5D-5L und EQ-5D-Y gepoolt. Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.</p> <p>e) Effektschätzer wurden mittels ANCOVA berechnet, welche die korrespondierenden Baseline-Werte, den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (&gt; 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) und das Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) als Kovariaten berücksichtigt.</p> <p>f) Ein Nierensteinereignis war definiert als Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.</p> <p>g) Ereignisrate berechnet aus der (Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl der Gesamt-Personentage unter Risiko) * 100.</p> <p>h) Baseline ist der Mittelwert aus allen Erhebungen, die vor der ersten Gabe Lumasiran erhoben wurden. Berechnet mittels MMRM. Es wurde geprüft, ob die Nullhypothese, der mittleren prozentualen Veränderung zu Baseline gleich null entspricht. Das MMRM berücksichtigte die Studienvisiten und den Oxalat-Kreatinin-Quotient zu Baseline als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte.</p> <p>i) Es wurde der Mittelwert aus den zugehörigen Erhebungen der Messzeitpunkte (Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6) gebildet.</p> <p>j) Baseline ist der letzte Messwert vor Gabe der ersten Dosis Lumasiran.</p> <p>k) Wurden mehrere Messwerte zu einer Visite erhoben, so wurde der Mittelwert der Messwerte herangezogen. Es wurden nur Erhebungen zu geplanten Visiten berücksichtigt.</p> <p>l) Ereignisrate berechnet aus der Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl Patiententage des entsprechenden Beobachtungszeitraums.</p> <p>m) Die Anzahl der zugrundeliegenden Personentage war folgendermaßen definiert: Screening: Dauer ab Gabe der Einverständniserklärung bis zum Tag der ersten Dosis Lumasiran. Primäre Behandlungsphase: Dauer ab dem Tag der ersten Dosis Lumasiran bis entweder Dosisgabe zu Studienmonat 6 oder bis zum Datum der 6-Monatsvisite für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Lumasiran vorzeitig abbrachen.</p>		



- n) Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.
- o) Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.
- p) Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.
- q) Effektschätzer wurden mittels MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m<sup>2</sup>)) sowie die Werte zu Baseline als fixe Effekte dienten.
- r) Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.
- s) Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.
- t) Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.
- u) Erlitt eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.
- v) Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors.
- w) Für diese Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; vs: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

ca. 50–880 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Oxlumo (Wirkstoff: Lumasiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumasiran soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### **Jahrestherapiekosten:**

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Lumasiran	313.940,76 € - 941.822,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken