

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Olezarsen (Chylomikronämiesyndrom)

Vom 21. Mai 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
2.1	Nutzenbewertung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	9
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	10
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	10
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	11
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	11
5.2	Stellungnahme der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga.....	79
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	95
5.4	Stellungnahme der Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited	100
D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	106

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1286/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 02.07.2026 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Olezarsen zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS) bei Erwachsenen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Olezarsen eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 24. April 2026 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olezarsen (Chylomikronämiesyndrom) - Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olezarsen (Chylomikronämiesyndrom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Olezarsen
- **Handelsname:** Tryngolza
- **Therapeutisches Gebiet:** Sonstige Stoffwechselerkrankungen (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-01-D-1278

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2026
- **Beschlussfassung:** Ende Mai 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO, zu Modul 4

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 554,09 kB)

Modul 2

(PDF 625,80 kB)

Modul 3

(PDF 1,72 MB)

Modul 4

(PDF 4,11 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 216,58 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1286/>

02.03.2026 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,14 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 244,40 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2026
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Olezarsen - 2025-12-01-D-1278*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Mai 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2026 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Olezarsen**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	23.03.2026
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) -Lipid-Liga; Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	22.03.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2026
Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited	23.03.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Dr. Dippel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Groetsch	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Mechelke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Lehle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) -Lipid-Liga; Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie						
Fr. Dr. Vogt (DGFL)	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Hr. Merkel (DGE)	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Müller-Wieland (DGE)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr.Klose (DACH)	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Dr. Brandts (DACH)	ja	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited						
Fr. Hödl-Ott (Syneos Health)	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Neubauer	nein	ja	ja	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	23.03.2026
Stellungnahme zu	Olezarsen (Tryngolza®)
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) nimmt nachfolgend Stellung zu der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zum Wirkstoff Olezarsen (Tryngolza®) zur Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS) [1, 2]. Olezarsen (Tryngolza®) ist ein in Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (<i>Orphan Drug</i>, OD) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates der Europäischen Union (EU). Die <i>OD-Designation</i> wurde mit dem Orphan Maintenance Report vom 25.07.2025 und der Zulassung der Europäischen Kommission (EC) vom 17.09.2025 bestätigt [3]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Olezarsen (Tryngolza®) gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt [4]. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß § 35a SGB V basierend auf der pivotalen Studie Balance zu bewerten. Bei der Balance Studie handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen in den Dosierungen 50 mg und 80 mg ergänzend zur Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS gegenüber Placebo untersucht wurde [5]. Die Studie setzt sich aus einer bis zu 8-wöchigen Screening-	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tryngolza mit dem Wirkstoff Olezarsen. Tryngolza wurde als Orphan Drug zugelassen und ist ergänzend zu einer Diät indiziert zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms bei Erwachsenen. Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie Balance vor, in der die subkutane Gabe von Olezarsen gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit FCS über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung und bei der Symptomatik zeigen sich zu Monat 12 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ handelt es sich um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wird. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phase, gefolgt von einer 53-wöchigen Behandlungsphase und einer 13-wöchigen Nachbeobachtungsphase oder der Teilnahme an der Open-Label-Extension (OLE)-Studie (ISIS678354-CS13) zusammen. Bei FCS handelt es sich um eine sehr seltene genetische Erkrankung, bei der die Patienten extrem stark erhöhte Triglycerid (TG)-Werte aufweisen, die als ursächlich für das hohe Risiko für eine akute Pankreatitis (AP) gelten [6]. Die AP ist für Patienten mit FCS das gravierendste und zugleich belastendste Krankheitsereignis, das häufig auch wiederholt auftreten kann [7-13]. Sie ist mit einer hohen Rate an Hospitalisierungen, einem erheblichen Risiko für Multiorganversagen und einer bis zu dreifach erhöhten Mortalität verbunden [7, 8, 14-16]. AP-Ereignisse sind nicht nur potenziell lebensbedrohlich, sondern können auch mit erheblichen körperlichen Belastungen und langfristigen Folgeschäden wie Pankreasinsuffizienz und Diabetes einhergehen [7, 8, 10, 16-21]. Für Betroffene stellt die AP ein einschneidendes und auch stark einschränkendes Krankheitsereignis dar, verbunden mit längeren Krankenhausaufenthalten. Sie beschreiben insbesondere die Schmerzen als „schrecklich“, „furchtbar“ und „unerträglich“ [22]. Die Vermeidung des Auftretens von AP-Ereignissen ist daher das wichtigste patientenrelevante Ziel. In der Studie Balance wurde belegt, dass unter der Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo die Nüchtern-TG-Werte nach 6 Monaten um 43,50 % und nach 12 Monaten um 59,39 % signifikant und klinisch relevant gesenkt wurden. Zudem reduzierte die Behandlung mit Olezarsen nicht nur das Risiko für das Auftreten einer AP, sondern	Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen kann vorliegend nicht ausgeschlossen werden, dass neben Pankreatitis-Ereignissen noch weitere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung in den Auswertungen erfasst wurden. Bei den schweren UE (ohne Pankreatitis-Ereignisse) zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede für die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotential der Studie Balance wird insbesondere aufgrund des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung in Verbindung mit einer geringen Studienpopulation als unklar eingeschätzt. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Umsetzung der fettarmen Diät in der Studie Balance. In der Gesamtschau wird für Olezarsen zur Behandlung von Erwachsenen mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) auf Basis des gezeigten Vorteils im Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verzögerte zugleich das Eintreten des ersten AP-Ereignisses im Studienzeitraum. Somit konnte Olezarsen die schwerwiegendste Komplikation für FCS-Patienten signifikant reduzieren. Des Weiteren waren (AP-assoziierte) Hospitalisierungen und damit verbundene Besuche der Notaufnahme sowie stationäre Tage unter der Behandlung mit Olezarsen vermindert. Nach 6 und 12 Monaten berichteten die Patienten im Olezarsen-Arm signifikant häufiger von einer Verbesserung ihrer Symptomatik (mittels PGIC erhoben) als unter Placebo. Schließlich reduzierte Olezarsen das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) signifikant und wies insgesamt eine sehr gute Verträglichkeit auf. In der Gesamtschau zeigte sich daher in klinisch relevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Olezarsen im vorliegenden Anwendungsgebiet. In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) lediglich die signifikanten Vorteile von Olezarsen gegenüber Placebo im Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ sowie bei der Gesamtrate der schweren UE und der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Intestinaltrakts“ innerhalb der schwerwiegenden UE (SUE). In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Balance-Studie (Tabelle 23 der Nutzenbewertung [1]) werden jedoch nicht alle signifikanten und vor allem klinisch relevanten Vorteile von Olezarsen im Vergleich zu Placebo aufgeführt. Sobi plädiert daher für die Anerkennung der bislang in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten positiven Studienergebnisse, insbesondere bezogen auf	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
die Hospitalisierung und PGIC. Eine Übersicht ist in Tabelle 1 dargestellt. Für eine detailliertere Beschreibung der Studienergebnisse wird auf Modul 4 verwiesen [23].					
Tabelle 1: Statistisch signifikante Studienergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der RCT Balance					
Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens		
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b			
Morbidität					
Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes					
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 6	SMD: -1,15 [-1,767, -0,527]	p = 0,0009	erheblich		
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 12	SMD: -1,36 [-2,018, -0,693]	p = 0,0002			
Bestätigte akute Pankreatitis					
Patienten mit ≥ 1 bestätigter akuter Pankreatitis bis Monat 12	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,0094	beträchtlich		
Ereignisrate pro 100 Patientenjahre zu Monat 12	MRR: 0,14 [0,014; 1,318]	p = 0,0852			
Zeit bis zum ersten akuten Pankreatitis-Ereignis in Tagen	HR: 0,1040 [0,0128; 0,8472]	p = 0,0097			
Krankenhausaufenthalte					
Jegliche Hospitalisierungen					
Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung	RR: 0,6639 [0,4165; 1,0583]	p = 0,037	beträchtlich		
Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,182 [0,0460; 0,7198]	p = 0,0152			
Akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Patienten mit ≥ 1 akute Pankreatitis-assoziiierter Hospitalisierung	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,009			
Mittlere akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenjahr	MRR: 0,083 [0,00076; 0,9137]	p = 0,0404			
Besuche der Notaufnahme					
Patienten mit ≥ 1 Besuche der Notaufnahme	RR: 0,7030 [0,4990; 0,9902]	p = 0,041			
Jährliche Rate der stationären Tage					
Jährliche Rate stationärer Tage	SMD: -0,480 [-1,073; 0,113]	p = 0,0304			
Jährliche Rate der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage					
Jährliche Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage	SMD: -0,437 [-1,065; 0,120]	p = 0,0303			
PGIC ^c					
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720]	p = 0,038	gering		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ^d					
Jegliche schwere UE	RR: 0,12 [0,02; 0,84]	0,0098	beträchtlich		
Jegliche schwere UE unter Ausschluss von Pankreatitis UE	RR: 0,08 [0,00; 1,35]	0,0216			
UE nach Schweregrad „schwer“ nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,15 [0,02; 1,12]	0,047			
SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,23 [0,06; 0,96]	0,0351			
^a In der Kategorie Morbidität wurden die jeweiligen Effektmaße stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Kategorie Sicherheit wird das unstratifizierte relative Risiko dargestellt.					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
^b Der p-Wert des relativen Risikos in der Kategorie Morbidität stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Domäne Sicherheit wurde der p-Wert mittels Fisher's Exakt Test berechnet. ^c Eine Verbesserung des PGIC schloss die zwei folgenden Kategorien ein: viel besser [PGIC-Score < 1,5], etwas besser [PGIC-Score von 1,5 bis < 2,5]. Als nicht-verbessert galten die folgenden Kategorien: keine Veränderung [2,5 bis < 3,5], etwas schlechter [3,5 bis < 4,5], viel schlechter [≥ 4,5] ^d Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. Abkürzungen: HR = Hazard Ratio; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PT = Preferred term; RR = relatives Risiko; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Modul 4 zu Olezarsen zur Behandlung des FCS 2025 [23] Zusammenfassung Insgesamt ergibt sich auf Grundlage der hohen Qualität der zulassungsbegründenden RCT Balance sowie den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Olezarsen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Nach Auffassung des G-BA ergaben sich Fragestellungen hinsichtlich der Operationalisierung einzelner Endpunkte sowie des Verzerrungspotentials. Im folgenden Abschnitt werden diese Punkte adressiert und bestehende Unklarheiten zum Verzerrungspotenzial sowie zur Ergebnissicherheit ausgeräumt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13, Z. 15ff S. 13, Z. 39ff	<u>Nüchtern-Triglycerid (TG)-Wert als zentrales diagnostisches Zielkriterium</u> Anmerkung: <i>„Bei dem Endpunkt „Nüchtern-Triglyceridwert“ handelt es sich um den primären Endpunkt. Dieser wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, ist jedoch ein klinisch relevanter Parameter, der unter anderem der Therapiesteuerung dienen kann.“</i> <i>„Der TG-Wert stellt [...] jedoch ein zentrales diagnostisches Charakteristikum (Grenzwert > 885 mg/dl bzw. 10 mmol/l) und therapeutisches Zielkriterium dar. Der TG-Wert kann zudem für die Therapie-steuerung relevant sein.“</i> Position Sobi: Wenngleich der Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde, begrüßt Sobi die Anerkennung der Relevanz von TG-Werten für die Klinik und die Bedeutung für die Steuerung der Therapie bei Erwachsenen mit sehr seltenem genetisch bestätigten FCS.	<i>zum Endpunkt „Veränderung der Nüchtern-Triglyceridwerte“</i> Die Triglyceridwerte im Blut sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Therapeutisches Ziel bei der Behandlung der FCS ist die Reduzierung der Triglyceridwerte im Blut, um u. a. das Risiko einer akuten Pankreatitis zu reduzieren. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit FCS jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt und es liegt nur limitierte Evidenz für symptomrelevante Grenzwerte der Triglyceridwerte im Blut vor. Für den primären Endpunkt der Studie Balance „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyceridwerte“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Z. 32ff S. 15, Z. 42ff S. 52, Z. 7ff	<u>Übertragbarkeit des Endpunktes AP-Ereignisse auf den deutschen Versorgungsstandard</u> Anmerkung: „Es geht jedoch nicht eindeutig aus den Unterlagen hervor, wie sichergestellt wurde, dass dem Komitee ausreichend Informationen zur Bewertung der AP anhand aller spezifizierten Kriterien vorlagen.“ „Es ist unklar, inwieweit die Klassifikation nach den modifizierten Atlanta-Kriterien und den zusätzlichen Kriterien gemäß PAC im deutschen Versorgungskontext als etabliert gilt. Es muss berücksichtigt werden, dass es sich vorliegend um eine multizentrische Studie handelt und dass regionale Unterschiede hinsichtlich der Notwendigkeit und Möglichkeit eines Besuchs in der Notaufnahme bzw. einer Hospitalisierung bestehen können.“ „Regional sind je nach Versorgungskontext Unterschiede zur Notwendigkeit und Möglichkeit eines Besuchs in der Notaufnahme bzw. einer Hospitalisierung gegenüber dem deutschen Versorgungskontext möglich. Diese werden vorliegend jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt. In der Gesamtschau wird für den	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Großteil der Studienpopulation überwiegend ein vergleichbarer Versorgungskontext angenommen.“</i> Position Sobi: Aus Sicht von Sobi ist die Vorgehensweise zur Bestätigung akuter Pankreatitis-Ereignisse in der Studie als methodisch valide anzusehen. Die Bewertung durch das unabhängige Komitee sowie die Anwendung der modifizierten Atlanta-Kriterien entsprechen dem in Deutschland etablierten diagnostischen Standard und gewährleisten eine hohe Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Im Folgenden wird das Vorgehen zur Bestätigung akuter Pankreatitis-Ereignisse in der RCT Balance detailliert beschrieben, um die Validität der Methodik und die Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext zu verdeutlichen. In der RCT Balance wurde eine AP als „dokumentierte AP“ klassifiziert, wenn sie den Kriterien der Atlanta Klassifikation nach Banks et al. (2013) entsprach [24]. Die Atlanta Klassifikation wurde von internationalen Pankreatitis-Fachgesellschaften erstellt und dient einer standardisierten Erhebung von APs [24]. Gemäß der	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Akute Pankreatitiden wurden in der Studie Balance durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee („Acute Pancreatitis Adjudication Committee“, PAC) auf Basis präspezifizierter Kriterien bestätigt. Als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis wurde eine „dokumentierte Pankreatitis“ auf Basis der modifizierten Atlanta-Diagnosekriterien für akute Pankreatitiden gewertet, sowie eine „wahrscheinliche Pankreatitis“ bzw. eine „mögliche Pankreatitis“ auf Basis abweichender Kriterien. In der Studie Balance traten unter Olezarsen nach 12 Monaten statistisch signifikant weniger bestätigte akute Pankreatitiden im Vergleich zu Placebo auf.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Atlanta Klassifikation müssen mindestens zwei der nachfolgenden drei Kriterien für die Diagnose einer AP erfüllt sein [24]: • Vorhandensein abdominaler Schmerzen • Aktivität der Serumlipase (oder Amylase) $\geq 3 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal, oberer Normwert) • Charakteristische Veränderungen im Kontrast-verstärkte Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (nur zwingend benötigt, wenn Serum Amylase-/Lipaseaktivität $< 3 \times \text{ULN}$) Die Atlanta Klassifikation entspricht hierbei dem allgemeinen Vorgehen im deutschen Versorgungskontext gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie Pankreatitis von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Abbildung 1) [25]. Somit entspricht auch das Vorgehen in der Studie dem deutschen Versorgungskontext.	

1.6.1. EMPFEHLUNG

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis kann gestellt werden, wenn mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen: (1) Typische Abdominalschmerzen (akut beginnende, anhaltende Oberbauchschmerzen, oft mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken); (2) Erhöhung der Serum-Lipase auf mindestens das dreifache der oberen Norm; und (3) charakteristische bildmorphologische Befunde.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Starker Konsens, NKL

*Abbildung 1: Empfehlung der S3- Leitlinie Pankreatitis der DGVS.
Quelle: S3-Leitlinie DGVS 2022 [25].*

Des Weiteren wurde in der RCT Balance jedes AP-Ereignis durch das Acute Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) nach festen Kriterien als „dokumentierte AP“, „wahrscheinliche AP“, „mögliche AP“, „unzureichende Information“ und „nicht bestätigt“ eingeordnet und von zwei unabhängigen Mitgliedern des PAC beurteilt (siehe Kriterien in Tabelle 8 im Anhang). Das Komitee bestand ausschließlich aus Gastroenterologen, die Erfahrung in der Beurteilung von akuter Pankreatitis haben. Die Unterteilung in „wahrscheinlich“ und „möglich“ war in dem vorliegenden Anwendungsgebiet FCS sinnvoll, da bei Patienten mit Hypertriglyceridämie und AP die Amylase-Aktivität bei einer AP auch im normalen Bereich liegen kann [26-28].

Um sicherzustellen, dass genügend Informationen zur Bewertung der AP-Ereignisse vorlagen, erhielten die Patienten eine Informationskarte mit Anweisungen zur Erhebung aller relevanten Parameter gemäß der Atlanta Klassifikation, welche sie im Falle typischer Beschwerden einer AP dem behandelnden medizinischen Personal vorlegen sollten [29]. Die Bewerter des Komitees hatten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zudem die Möglichkeit fehlende Informationen anzufragen und, wenn fehlende Informationen nicht vorgelegt wurden, das Ereignis als „unvollständige Information“ zu klassifizieren [30]. Unvollständig dokumentierte Ereignisse wurden nicht in der Endpunktberechnung berücksichtigt. Somit lag bei allen Ereignissen, die final in die Kategorien „dokumentierte AP“, „wahrscheinliche AP“, „mögliche AP“ und „keine Diagnose einer AP“ eingeordnet wurden, den beiden unabhängigen Bewertern eine ausreichende Informationslage zur Bewertung vor. Tabelle 2 stellt die Übersicht über die Einordnung in die benannten Kategorien durch den jeweiligen Bewerter dar, ebenso wie die finale Einordnung nach Abstimmung. Insgesamt zeigte sich eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen beiden Bewertern: Im Olezarsen 80 mg-Arm wurden beide Ereignisse als eindeutig „dokumentiert“ eingeordnet, wobei ein Ereignis <u>vor</u> Behandlungsbeginn mit Olezarsen 80 mg aufgetreten war und somit in den Analysen zur Wirksamkeit nicht berücksichtigt wurde. Bei keinem Patienten im Olezarsen 80 mg lagen unzureichende Informationen vor. Im Placebo-Arm wurden 10/11 Ereignissen als „dokumentiert“ bestätigt, ein Ereignis wurde als „möglich“ eingestuft. Bei nur zwei Ereignissen lagen „unzureichende	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																														
	Informationen“ vor, welche daher nicht in den Analysen zur bestätigten AP berücksichtigt wurden. Tabelle 2: Klassifikation der prospektiv bewerteten AP-Ereignisse <table><tr><th rowspan="2">Balance Studie Bewertete Pankreatitis Ereignisse n</th><th colspan="5">Bewerter 1</th><th rowspan="2">Finale Beurteilung</th></tr><tr><th>Dokumentiert</th><th>Wahrscheinlich</th><th>Möglich</th><th>Unzureichende Info</th><th>Keine AP</th></tr><tr><td colspan="7">Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Placebo</td></tr><tr><td>Bewerter 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dokumentiert</td><td>8</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>10</td></tr><tr><td>Wahrscheinlich</td><td>1^a</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Möglich</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Unzureichende Info</td><td>1^a</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>2^b</td><td>2</td></tr><tr><td>Keine AP</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td colspan="7">Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Olezarsen 80 mg</td></tr><tr><td>Bewerter 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dokumentiert</td><td>2^c</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2^c</td></tr><tr><td>Wahrscheinlich</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Möglich</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Unzureichende Info</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1^d</td><td>0</td></tr><tr><td>Keine AP</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>4</td></tr></table> ^a Das jeweilige Ereignis wurde nach Diskussion beider Komitee Mitglieder als „dokumentierte AP“ eingestuft. ^b Ein Ereignis wurde nach Diskussion beider Komitee Mitglieder als „keine AP“ eingestuft, ein Ereignis wurde nach Diskussion beider Komitee Mitglieder als „unzureichende Info“ eingestuft.	Balance Studie Bewertete Pankreatitis Ereignisse n	Bewerter 1					Finale Beurteilung	Dokumentiert	Wahrscheinlich	Möglich	Unzureichende Info	Keine AP	Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Placebo							Bewerter 2							Dokumentiert	8	0	0	0	0	10	Wahrscheinlich	1 ^a	0	0	0	0	0	Möglich	0	0	1	0	0	1	Unzureichende Info	1 ^a	0	0	1	2 ^b	2	Keine AP	0	0	0	0	2	3	Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Olezarsen 80 mg							Bewerter 2							Dokumentiert	2 ^c	0	0	0	0	2 ^c	Wahrscheinlich	0	0	0	0	0	0	Möglich	0	0	0	0	0	0	Unzureichende Info	0	0	0	0	1 ^d	0	Keine AP	0	0	0	0	3	4	
Balance Studie Bewertete Pankreatitis Ereignisse n	Bewerter 1					Finale Beurteilung																																																																																																										
	Dokumentiert	Wahrscheinlich	Möglich	Unzureichende Info	Keine AP																																																																																																											
Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Placebo																																																																																																																
Bewerter 2																																																																																																																
Dokumentiert	8	0	0	0	0	10																																																																																																										
Wahrscheinlich	1 ^a	0	0	0	0	0																																																																																																										
Möglich	0	0	1	0	0	1																																																																																																										
Unzureichende Info	1 ^a	0	0	1	2 ^b	2																																																																																																										
Keine AP	0	0	0	0	2	3																																																																																																										
Prospektiv bewertete AP-Ereignisse – Olezarsen 80 mg																																																																																																																
Bewerter 2																																																																																																																
Dokumentiert	2 ^c	0	0	0	0	2 ^c																																																																																																										
Wahrscheinlich	0	0	0	0	0	0																																																																																																										
Möglich	0	0	0	0	0	0																																																																																																										
Unzureichende Info	0	0	0	0	1 ^d	0																																																																																																										
Keine AP	0	0	0	0	3	4																																																																																																										

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	^c Eines der prospektiv bewerteten, dokumentierten AP-Ereignisse im Olezarsen 80 mg Behandlungsarm trat 66 Tage (> 4 Wochen) <u>vor</u> dem Behandlungsbeginn des Patienten auf. Das Ereignis wurde daher nicht in die Auswertungen zur Wirksamkeit von Olezarsen eingeschlossen. ^d Das Ereignis wurde nach Diskussion beider Komitee Mitglieder als „keine AP“ eingestuft. Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31] Falls die Einstufung dieser Ereignisse in die Kategorie „unzureichende Information“ und dadurch deren Nicht-Berücksichtigung in den Analysen zur bestätigten AP zu einer Verzerrung geführt hätte, so würde diese Verzerrung ausschließlich den Placebo-Arm betreffen. Dies würde zu einer Unterschätzung der Ereignisrate in der Kontrollgruppe führen, da alle AP-Ereignisse im Olezarsen 80 mg-Arm als gesichert eingestuft wurden. Insgesamt wäre so die Überlegenheit von Olezarsen gegenüber Placebo hinsichtlich der Risikoreduktion bezogen auf das Eintreten von AP-Ereignissen damit im Zweifel sogar noch größer als über die „bestätigten AP“ Daten abbildbar. Insgesamt wird die Validität der Endpunkterhebung zusätzlich auch durch die hohe Übereinstimmung der Einordnung in die Kategorien „bestätigte AP“ (entsprechend „dokumentiert“, „wahrscheinlich“ und „möglich“) und „keine bestätigte AP“ (entsprechend „unzureichende Info“, „keine AP“) zum Ausdruck	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gebracht. Es kann somit eindeutig nachvollzogen werden, dass dem Komitee ausreichend Informationen zur Bewertung der AP anhand aller spezifizierten Kriterien vorlagen, die Beurteilung der AP gemäß den modifizierten Atlanta-Kriterien dem deutschen Versorgungskontext entspricht und ein Verzerrungspotential aufgrund nicht ausreichender Informationen ausgeschlossen ist. Darüber hinaus teilt Sobi die Auffassung, dass regionale Unterschiede im Rahmen der Analysen der bestätigten AP vorliegend als nicht schwerwiegend eingeschätzt werden und insgesamt für die Studienpopulation ein überwiegend vergleichbarer Versorgungskontext angenommen werden kann.	
S. 32, Z. 7ff	<u>Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis als patientenrelevanter Endpunkt</u> Anmerkung: <i>„Hinsichtlich des Endpunkts „Bestätigte akute Pankreatitis“ liegen sowohl post hoc berichtete Ereigniszeitanalysen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Hazard Ratio als Effektschätzer als auch Auswertungen hinsichtlich der Anzahl der Personen mit ≥ 1 AP-Ereignis mit RR als Effektschätzer vor. Da vergleichbare Nachbeobachtungszeiten vorliegen, werden zur vorliegenden</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Nutzenbewertung die post hoc berichteten Analysen hinsichtlich der Anzahl der Personen mit mindestens einem AP-Ereignis und die präspezifizierten Analysen hinsichtlich der mittleren Ereignisrate herangezogen.“</i> Position Sobi: Sobi ist der Auffassung, dass auch diese Ereigniszeitanalyse einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung des Zusatznutzens von Olesarsen leistet. Die alleinige Betrachtung der Rate der AP-Ereignisse greift zu kurz, da die Zeit bis zum ersten Ereignis ein klinischer und patientenrelevanter Parameter ist, der die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts widerspiegelt. Insbesondere aus der Patientenperspektive ist nicht nachvollziehbar, dass lediglich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer AP – nicht jedoch die Zeit bis zum Eintreten – im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Im Vergleich zu Placebo führt die Behandlung mit Olesarsen nicht nur zu einer Reduktion der Inzidenz und der Ereignisraten von bestätigten AP-Ereignissen, sondern auch zu einer für die Patienten relevanten Verlängerung der Zeit bis zum ersten Ereignis (Abbildung 2). So trat das erste Ereignis in dem Olesarsen 80 mg Behandlungsarm erst zu Tag 357 auf, im Placebo-Arm hingegen	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung von Olesarsen wurde Analysen hinsichtlich der Anzahl der Personen mit mindestens einem AP-Ereignis und die Analysen hinsichtlich der mittleren Ereignisrate herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	bereits an Tag 9. Zudem traten bei 5/7 Placebo-Patienten mit AP-Ereignis das erste bestätigte AP-Ereignis vor bzw. an Tag 175 auf. Das bedeutet, dass bei 71,4 % der Placebo-Patienten mit AP-Ereignis das jeweils erste AP-Ereignis mindestens doppelt so schnell auftrat wie das einzelne AP-Ereignis im Olezarsen 80 mg Behandlungsarm. Auf die Anzahl der Ereignisse bezogen bestätigt sich dies, da 72,7 % der Ereignisse im Placebo Behandlungsarm ebenfalls vor bzw. an Tag 175 auftraten. Behandlung + Placebo + Olezarsen 80 mg Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten einer AP 1.00 0.75 0.50 0.25 0.00 Hazard Ratio [95% KI]: 0,1040 [0,0128; 0,8472] p = 0,0097 0 28 56 84 112 140 168 196 224 252 280 308 336 364 392 Tage bis zum Ereignis Behandlung Number at risk: n (%) Placebo 0 (0) 23 (100) 21 (91) 21 (91) 21 (91) 21 (91) 19 (83) 19 (83) 19 (83) 18 (78) 18 (78) 18 (78) 18 (78) 18 (78) 18 (78) 18 (78) 14 (61) 0 (0) davon zensiert 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 2 (9) 16 (70) Olezarsen 80 mg 0 (0) 22 (100) 22 (100) 21 (95) 21 (95) 20 (91) 20 (91) 20 (91) 20 (91) 19 (86) 19 (86) 19 (86) 19 (86) 19 (86) 19 (86) 18 (82) 0 (0) davon zensiert 0 (0) 0 (0) 1 (5) 1 (5) 2 (9) 2 (9) 2 (9) 2 (9) 3 (14) 3 (14) 3 (14) 3 (14) 3 (14) 3 (14) 3 (14) 21 (95) 0 28 56 84 112 140 168 196 224 252 280 308 336 364 392 Tage bis zum Ereignis Abbildung 2: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten bestätigten AP-Ereignis – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Balance Studie (FAS-Population)	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell berechnet, in das die Behandlung als fester Effekt und die Vorbehandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein) und die Pankreatitis-Historie (Ja vs. Nein) als Stratifikationsfaktoren eingingen. Dargestellt ist der p-Wert des Log-Rank-Tests. Angaben zur Anzahl der Patienten mit AP-Ereignis und der Zensierungen: Die Anzahl der Patienten mit AP-Ereignis betrug $n = 1$ (4,5 %) im Olezarsen 80 mg-Arm und $n = 7$ (30,4 %) im Placebo-Arm. Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs (bzw. Ende der Beobachtung) zensiert, wenn zuvor kein Ereignis aufgetreten ist. Dies betrifft $n = 3$ (13,6 %) Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm ($n = 2$ [9,1 %] Patienten aufgrund eines UE mit Zensierung an Tag 92 bzw. Tag 207; $n = 1$ [4,5 %] Patient ist freiwillig aus der Studie ausgetreten und wurde an Tag 29 zensiert). Keiner dieser Olezarsen 80 mg Patienten hatte eine AP. Im Placebo-Arm brach $n = 1$ (4,3 %) Patient die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes ab. Dieser Patient des Placebo-Arms hatte jedoch vor dem Abbruch eine AP an Tag 22 und wurde mit dem Datum des AP-Ereignisses in die Analyse einbezogen. Patienten ohne Ereignisse und/oder Studienabbruch wurden am Ende der Beobachtung zensiert. Dies betrifft $n = 18$ (81,8 %) Patienten im Olezarsen 80 mg-Arm und $n = 16$ (69,6 %) Patienten im Placebo-Arm. Die Beobachtungsdauer betrug bei allen $n = 18$ (81,8 %) Patienten des Olezarsen 80 mg-Arms > 365 Tage. Im Placebo-Arm betrug die Beobachtungsdauer für $n = 2$ (8,7 %) Patienten zwischen Tag 361 und Tag 363 und für $n = 14$ (61 %) der Patienten ≥ 364 Tage. Daher beträgt die Number at Risk des Placebo-Arms zu Tag 364 $n = 14$ (61 %). Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; RCT = randomisierte kontrollierte Studie Quelle: Modul 4 Addendum zu Olezarsen zur Behandlung des FCS 2025 [32] Insgesamt führte Olezarsen zu einer statistisch signifikanten, klinisch relevanten und vor allem deutlichen Verzögerung des ersten AP-Ereignisses (HR: 0,1040; 95 % KI: [0,0128; 0,8472]; $p = 0,0097$) (Abbildung 2). Aufgrund der Tatsache, dass jede AP ein schwerwiegendes und lebensbedrohliches Ereignis darstellt,	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entspricht dieser Vorteil von Olezarsen einem beträchtlichen Zusatznutzen. Sobi fordert die Anerkennung der Ereigniszeitanalyse bezüglich des ersten Auftretens eines AP-Ereignisses im Rahmen der Nutzenbewertung. Die Analyse ist nicht nur aufgrund der Relevanz für die Klinik, sondern vor allem auch aufgrund der Bedeutung für die Patienten zu würdigen.	
S. 16, Z. 30ff	<u>„Hospitalisierung“ und „AP-assoziierte Hospitalisierung“ als valider Endpunkt</u> Anmerkung: <i>„Die Operationalisierung der Endpunkte kann nicht nachvollzogen werden. Eingehendere Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte zu Krankenhausaufenthalten konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Ein definiertes Zeitkriterium für den Morbiditätsendpunkt „Hospitalisierungen“ fehlt und es liegen im Dossier dazu widersprüchliche Angaben vor. Auch lassen sich keine Angaben dazu ableiten, inwiefern geplante Eingriffe durch die Endpunkte „Hospitalisierungen“ und „Anzahl der stationären Tage“ miterhoben wurden. Ob „Hospitalisierungen“ stationäre, teil-stationäre und/oder ambulante Krankenhaus-</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>aufenthalte umfassen konnte, kann auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht abschließend bewertet werden. Für den Endpunkt „Anzahl der stationären Tage“ liegen ebenfalls keine Informationen vor, ob zeitliche Mindestkriterien erfüllt sein mussten.</i> <i>Für die post hoc durchgeführten Auswertungen „AP-assoziierte Hospitalisierungen“ und „AP-assoziierte stationäre Tage“ liegen ebenfalls keine Kriterien vor. Es ist somit unklar, welche Hospitalisierungen als AP-assoziiert gewertet wurden und welche nicht. Es ist zudem unklar, ob die jeweilige AP ursächlich für die Einweisung in die medizinische Einrichtung sein musste.</i> <i>Die Endpunkte zu den Krankenhausaufenthalten werden aufgrund unklarer Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“</i> Position Sobi: Sobi hält die Operationalisierung des Endpunktes „Hospitalisierungen“ für valide. Zwar wurde mit der Protokolländerung die zeitliche Mindestdauer eines Krankenhausaufenthalts aufgehoben, jedoch handelt es sich bei sämtlichen in die Analyse einbezogenen Fällen um mehrtägige stationäre Aufenthalte. Die Anpassung des Protokolls war somit rein formaler Natur.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Krankenhausaufenthalte wurden während der Studie Balance über folgende präspezifizierte Endpunkte erfasst: Hospitalisierungen jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung), Besuche in der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	Um die Unsicherheit bezüglich der tatsächlichen Aufenthaltsdauer auszuräumen, hat Sobi die patientenindividuellen Datensets herangezogen und deren Ergebnisse nachfolgend dargestellt (Tabelle 3). <i>Tabelle 3: Übersicht der Krankenhausaufenthalte – Balance (FAS-Population)</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Balance Studie Hospitalisierungen Übersicht</th><th>Olezarsen 80 mg (N = 22)</th><th>Placebo (N=23)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Patienten mit mind. 1 Hospitalisierung – n (%)^a</td><td>3 (13,64%)</td><td>9 (39%)</td></tr> <tr> <td>Anzahl Hospitalisierungen – n</td><td>3</td><td>17</td></tr> <tr> <td>kein Zusammenhang mit dem Studienmedikament – n (%)</td><td>3 (100%)</td><td>17 (100%)</td></tr> <tr> <td>Davon aufgrund von SUE – n (%)^b</td><td>3 (100%)</td><td>17 (100%)</td></tr> <tr> <td>Maximaler Schweregrad – Mild – n (%)^b</td><td>0</td><td>1 (6%)</td></tr> <tr> <td>Maximaler Schweregrad – Moderat – n (%)^b</td><td>2 (66,67%)</td><td>4 (24%)</td></tr> <tr> <td>Maximaler Schweregrad – Schwer – n (%)^b</td><td>1 (33,33%)</td><td>12 (71%)</td></tr> <tr> <td>Davon aufgrund von bestätigter AP – n (%)^b</td><td>1 (33,33%)</td><td>11 (65%)</td></tr> <tr> <td>AP als einziger Hospitalisierungsgrund – n (%)^c</td><td>1 (100%)</td><td>10 (91%)</td></tr> <tr> <td>AP vom Schweregrad Mild – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr> <tr> <td>AP vom Schweregrad Moderat – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr> <tr> <td>AP vom Schweregrad Schwer – n (%)^c</td><td>1 (100%)</td><td>9 (82%)</td></tr> <tr> <td>AP + weitere UE als Hospitalisierungsgrund – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr> <tr> <td>AP vom Schweregrad Schwer – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr> </tbody> </table>	Balance Studie Hospitalisierungen Übersicht	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N=23)	Anzahl Patienten mit mind. 1 Hospitalisierung – n (%) ^a	3 (13,64%)	9 (39%)	Anzahl Hospitalisierungen – n	3	17	kein Zusammenhang mit dem Studienmedikament – n (%)	3 (100%)	17 (100%)	Davon aufgrund von SUE – n (%) ^b	3 (100%)	17 (100%)	Maximaler Schweregrad – Mild – n (%) ^b	0	1 (6%)	Maximaler Schweregrad – Moderat – n (%) ^b	2 (66,67%)	4 (24%)	Maximaler Schweregrad – Schwer – n (%) ^b	1 (33,33%)	12 (71%)	Davon aufgrund von bestätigter AP – n (%) ^b	1 (33,33%)	11 (65%)	AP als einziger Hospitalisierungsgrund – n (%) ^c	1 (100%)	10 (91%)	AP vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)	AP vom Schweregrad Moderat – n (%) ^c	0	1 (9%)	AP vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	1 (100%)	9 (82%)	AP + weitere UE als Hospitalisierungsgrund – n (%) ^c	0	1 (9%)	AP vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	0	1 (9%)	Notaufnahme und die Anzahl der stationären Tage. Darüber hinaus wurden AP-assoziierte Hospitalisierungen ausgewertet. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich der Endpunkt Gesamthospitalisierung herangezogen. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich auf Basis der Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein positiver Effekt, der anhand des Konfidenzintervalls jedoch nicht statistisch signifikant ist. Daraufhin wurde eine eigene Berechnung mittels exakten Test durchgeführt. Es ergeben sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Als AP-assoziierte Hospitalisierungen wurden alle Hospitalisierungen gewertet, die aufgrund einer bestätigten akuten Pankreatitis stattfanden. Aufgrund der Überschneidung in der Operationalisierung mit dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“, für dessen Attestierung durch das PAC auch eine Hospitalisierung erforderlich war, wird vorliegend von einer Doppelerfassung der in der Studie Balance aufgetretenen akuten Pankreatitiden ausgegangen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund AP vorliegend nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Balance Studie Hospitalisierungen Übersicht	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N=23)																																													
Anzahl Patienten mit mind. 1 Hospitalisierung – n (%) ^a	3 (13,64%)	9 (39%)																																													
Anzahl Hospitalisierungen – n	3	17																																													
kein Zusammenhang mit dem Studienmedikament – n (%)	3 (100%)	17 (100%)																																													
Davon aufgrund von SUE – n (%) ^b	3 (100%)	17 (100%)																																													
Maximaler Schweregrad – Mild – n (%) ^b	0	1 (6%)																																													
Maximaler Schweregrad – Moderat – n (%) ^b	2 (66,67%)	4 (24%)																																													
Maximaler Schweregrad – Schwer – n (%) ^b	1 (33,33%)	12 (71%)																																													
Davon aufgrund von bestätigter AP – n (%) ^b	1 (33,33%)	11 (65%)																																													
AP als einziger Hospitalisierungsgrund – n (%) ^c	1 (100%)	10 (91%)																																													
AP vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)																																													
AP vom Schweregrad Moderat – n (%) ^c	0	1 (9%)																																													
AP vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	1 (100%)	9 (82%)																																													
AP + weitere UE als Hospitalisierungsgrund – n (%) ^c	0	1 (9%)																																													
AP vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	0	1 (9%)																																													

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<table><tr><td>Hypoglykämie vom Schweregrad Schwer – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr><tr><td>Hyponatriämie vom Schweregrad Mild – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr><tr><td>Hypocalcämie vom Schweregrad Mild – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (9%)</td></tr><tr><td>Davon NICHT aufgrund von bestätigter AP – n (%)^b</td><td>2 (66,67%)</td><td>6 (35,29%)</td></tr><tr><td>Magenvarizen vom Schweregrad Schwer – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Magenvarizenblutung vom Schweregrad Schwer – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle vom Schweregrad Schwer – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Zellulitis vom Schweregrad Moderat – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Gastritis vom Schweregrad Moderat – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Pankreatitis (nicht durch PAC bestätigt) vom Schweregrad Moderat – n (%)^d</td><td>0</td><td>1 (16,67%)</td></tr><tr><td>Darmperforation vom Schweregrad Moderat – n (%)^d</td><td>1 (50,00%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Leberzirrhose vom Schweregrad Moderat – n (%)^d</td><td>1 (50,00%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Minimale Dauer pro Aufenthalt – Tage</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>Minimale Dauer pro Aufenthalt nach Amendment 7 – Tage</td><td>18</td><td>3</td></tr></table> ^a Prozentsatz bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten pro Behandlungsarm ^b Prozentsatz bezogen auf die Gesamtanzahl der Hospitalisierungen pro Behandlungsarm ^c Prozentsatz bezogen auf die Gesamtanzahl der AP-assoziierten Hospitalisierungen pro Behandlungsarm ^d Prozentsatz bezogen auf die Gesamtanzahl der Hospitalisierungen, die NICHT auf eine bestätigte AP zurückzuführen sind Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31]	Hypoglykämie vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	0	1 (9%)	Hyponatriämie vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)	Hypocalcämie vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)	Davon NICHT aufgrund von bestätigter AP – n (%) ^b	2 (66,67%)	6 (35,29%)	Magenvarizen vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Magenvarizenblutung vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Zellulitis vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Gastritis vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Pankreatitis (nicht durch PAC bestätigt) vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)	Darmperforation vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	1 (50,00%)	0	Leberzirrhose vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	1 (50,00%)	0	Minimale Dauer pro Aufenthalt – Tage	2	3	Minimale Dauer pro Aufenthalt nach Amendment 7 – Tage	18	3		
Hypoglykämie vom Schweregrad Schwer – n (%) ^c	0	1 (9%)																																											
Hyponatriämie vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)																																											
Hypocalcämie vom Schweregrad Mild – n (%) ^c	0	1 (9%)																																											
Davon NICHT aufgrund von bestätigter AP – n (%) ^b	2 (66,67%)	6 (35,29%)																																											
Magenvarizen vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Magenvarizenblutung vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle vom Schweregrad Schwer – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Zellulitis vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Gastritis vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Pankreatitis (nicht durch PAC bestätigt) vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	0	1 (16,67%)																																											
Darmperforation vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	1 (50,00%)	0																																											
Leberzirrhose vom Schweregrad Moderat – n (%) ^d	1 (50,00%)	0																																											
Minimale Dauer pro Aufenthalt – Tage	2	3																																											
Minimale Dauer pro Aufenthalt nach Amendment 7 – Tage	18	3																																											

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Verlauf der Balance Studie (Woche 1–53) kam es zu 17 Hospitalisierungen im Placebo-Arm und zu 3 Hospitalisierungen im Olezarsen 80 mg Behandlungsarm [33]. Alle Hospitalisierungen wurden gleichzeitig auch als SUE erfasst (Tabelle 3). Da geplante Eingriffe und routinemäßige Untersuchungen nicht als SUE erfasst wurden [29], wurden diese ebenfalls nicht bei den Analysen zur Hospitalisierung berücksichtigt. Bis zu Amendment 6 des Studienprotokolls war vorgesehen, dass eine Hospitalisierung im Rahmen eines SUEs eine Dauer > 24 h ausweisen musste [34]. Mit Amendment 7 wurden diese zeitliche Beschränkung entfernt [35]. Jedoch betrug die minimale Dauer pro Krankenhausaufenthalt 2 bzw. 3 Tage je nach Studienarm (Tabelle 3). Da die Patienten somit in allen Fällen über Nacht im Krankenhaus verblieben, handelt es sich bei den Analysen der Hospitalisierungen um stationäre Aufenthalte. Es kann daher ausgeschlossen werden, dass ambulante und teil-stationäre Fällen oder geplante Eingriffe in die Analyse eingeflossen sind. Die Analysen der stationären Tage stellen die Auswertung der Verweildauer der gleichen Hospitalisierungen dar. Die Operationalisierung der „Anzahl der stationären Tage“ ist somit identisch zur Operationalisierung der Hospitalisierung.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Als AP-assoziierte Hospitalisierungen wurden alle Hospitalisierungen gewertet, die aufgrund eines Pankreatitis-SUEs stattfand und diese AP vom PAC bestätigt wurde (Tabelle 3). Bei allen 12 AP-assoziierten Hospitalisierungen war das AP-Ereignis (Schweregrad „schwer“) der zentrale Hospitalisierungsgrund. Bei 11 der Fälle war die AP sogar der einzige Hospitalisierungsgrund, bei einem Ereignis im Placebo-Arm traten zudem noch drei weitere UEs (2x mild, 1x schwer) auf. Besonders möchten wir auf die Tatsache hinweisen, dass im klinischen Kontext aufgrund der Schwere der Symptome, dem hohen Mortalitätsrisiko bzw. der zum Teil auch notwendigen Intensivpflichtigkeit einer Pankreatitis die Diagnose einer AP kein Nebenfund ist. Es kann somit zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass ausschließlich AP-Ereignisse ursächlich für eine AP-assoziierte Hospitalisierungen sind. Während des Behandlungszeitraums (Woche 1–53) wurde unter Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen beobachtet (Tabelle 9): Jegliche Hospitalisierungen: -33,6 % Risiko (RR [95 % KI]: 0,6639 [0,4165; 1,0583], p = 0,037; MRR [95 % KI]: 0,182 [0,0460; 0,7198], p = 0,0152)	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• AP-assoziierte Hospitalisierungen: -31,7 % Risiko (RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], p = 0,009; MRR [95 % KI]: 0,083 [0,0076; 0,9137], p = 0,0404) • Besuche in der Notaufnahme: -29,7 % Risiko (RR [95 % KI]: 0,7030 [0,4990; 0,9902], p = 0,041; MRR [95 % KI]: 0,319 [0,0852; 1,1947], p = 0,0899) Zusammengefasst basieren die Hospitalisierungen auf den Auswertungen der Krankenhausaufenthalte in Zusammenhang mit den SUE. Alle Hospitalisierungen umfassen mind. eine Übernachtung und es handelt sich somit um stationäre Aufenthalte. Geplante Eingriffe wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Bei allen AP-assoziierten Hospitalisierungen war die durch das PAC bestätigte AP der Hauptgrund für die Hospitalisierung. Die Operationalisierung des Endpunktes ist somit valide und der Endpunkt ist zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens heranzuziehen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28, Z. 4f S. 55, Z. 10ff	<u>Olezarsen zeigt auch bei schweren UE unter Ausschluss von Pankreatitis einen signifikanten Vorteil</u> Anmerkung: „Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen [der unerwünschten Ereignisse] unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.“ „Die berichteten Effekte in der Sicherheit zugunsten von Olezarsen scheinen durch Aspekte der Morbidität getrieben. Die Effekte werden daher als nicht bewertbar eingestuft.“ Position Sobi: Der G-BA gibt an, dass die statistisch signifikanten Vorteile von Olezarsen im Rahmen der Sicherheitsanalysen vorwiegend durch die Pankreatitis-Ereignisse, welche bereits im Rahmen der Morbidität analysiert wurden, getrieben ist. In Tabelle 4 werden daher die Gesamtraten der UEs unter Ausschluss der Pankreatitis-Ereignisse dargestellt. I. Unter Ausschluss der Pankreatitis-Ereignisse ergibt sich nach wie vor ein statistisch signifikanter Vorteil von Olezarsen vs. Placebo bei den jeglichen schweren UE (0,08 [0,00; 1,35]; p = 0,02155). Unter	Bei den Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten. Bei den Gesamtraten der SUE zeigt sich nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den schweren UE und SUE zeigt sich jeweils auf SOC-Ebene ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Ein Teil

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	Olezarsen wurden damit signifikante Sicherheitsvorteile verzeichnet, die nicht nur auf Morbiditätsvorteile zurückzuführen sind. <i>Tabelle 4: Gesamtrate der UE nach Schweregrad – Balance (Safety-Population)</i> <table><tr><th>Balance Studie Gesamtrate UE^a - Anzahl Patienten n^b (%)</th><th>Olezarsen 80 mg (N = 22)</th><th>Placebo (N = 23)</th><th>RR [95 % KI]; p-Wert^c</th></tr><tr><td>Jegliche UE</td><td>19 (86,4 %)</td><td>22 (95,7 %)</td><td>0,90 [0,75; 1,09]; 0,34625</td></tr><tr><td>Ohne Pankreatitis^d</td><td>19 (86,4 %)</td><td>21 (91,3 %)</td><td>0,95 [0,77; 1,17]; 0,66515</td></tr><tr><td>Jegliche schweren UE</td><td>1 (4,5 %)</td><td>9 (39,1 %)</td><td>0,12 [0,02; 0,84]; 0,00978</td></tr><tr><td>Ohne Pankreatitis^d</td><td>0 (0 %)</td><td>6 (26,1 %)</td><td>0,08 [0,00; 1,35]; 0,02155</td></tr><tr><td>Jegliche SUE</td><td>3 (13,6 %)</td><td>9 (39,1 %)</td><td>0,35 [0,11; 1,12]; 0,09093</td></tr><tr><td>Ohne Pankreatitis^d</td><td>2 (9,1 %)</td><td>5 (21,7 %)</td><td>0,42 [0,09; 1,94]; 0,41402</td></tr></table> ^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert. ^c Nicht-stratifiziertes RR mit p-Wert gemäß Fisher’s Exakt Test ^d Analyse unter Ausschluss aller PTs, welche das Wort „Pankreatitis“ enthalten (Pankreatitis, Pankreatitis nekrotisierend, Pankreatitis akut, Pankreatitis chronisch). Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31]	Balance Studie Gesamtrate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI]; p-Wert ^c	Jegliche UE	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	0,90 [0,75; 1,09]; 0,34625	Ohne Pankreatitis ^d	19 (86,4 %)	21 (91,3 %)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,66515	Jegliche schweren UE	1 (4,5 %)	9 (39,1 %)	0,12 [0,02; 0,84]; 0,00978	Ohne Pankreatitis ^d	0 (0 %)	6 (26,1 %)	0,08 [0,00; 1,35]; 0,02155	Jegliche SUE	3 (13,6 %)	9 (39,1 %)	0,35 [0,11; 1,12]; 0,09093	Ohne Pankreatitis ^d	2 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,42 [0,09; 1,94]; 0,41402	der zugrundeliegenden Ereignisse auf PT-Ebene (Pankreatitis, Pankreatitis nekrotisierend, Pankreatitis akut, Pankreatitis chronisch) ist dabei der Grunderkrankung zuzuschreiben. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die schweren UE, SUE und für das SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ nach, in denen die Pankreatitis-Ereignisse herausgerechnet wurden: Auf Basis dieser Daten zeigt sich bei den Gesamtraten der schweren UE weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil von Olezarsen gegenüber Placebo; bei den Gesamtraten der SUE sowie dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (schwere UE/SUE) zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt erscheint es nicht plausibel, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr schwere UE auftreten als bei der Gabe der Studienmedikation. Es kann vorliegend nicht ausgeschlossen werden, dass weitere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung neben den Pankreatitis-Ereignissen in den Auswertungen zur Sicherheit enthalten sind. Die gezeigten Effekte sind daher nur eingeschränkt interpretierbar.
Balance Studie Gesamtrate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI]; p-Wert ^c																											
Jegliche UE	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	0,90 [0,75; 1,09]; 0,34625																											
Ohne Pankreatitis ^d	19 (86,4 %)	21 (91,3 %)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,66515																											
Jegliche schweren UE	1 (4,5 %)	9 (39,1 %)	0,12 [0,02; 0,84]; 0,00978																											
Ohne Pankreatitis ^d	0 (0 %)	6 (26,1 %)	0,08 [0,00; 1,35]; 0,02155																											
Jegliche SUE	3 (13,6 %)	9 (39,1 %)	0,35 [0,11; 1,12]; 0,09093																											
Ohne Pankreatitis ^d	2 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,42 [0,09; 1,94]; 0,41402																											

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammengefasst ist Olezarsen der Placebobehandlung in den Analysen zur Sicherheit überlegen. Dieser Vorteil ist im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
S.54f, Z. 46ff	<u>Olezarsen als Weiterentwicklung von Waylivra mit deutlichen Vorteilen im Sicherheitsprofil</u> Anmerkung: <i>„Insgesamt war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Olezarsen und Placebo ähnlich, es traten jedoch unter Olezarsen häufiger verringerte Thrombozytenwerte, Schmerzen in den Gliedmaßen, abdominale Beschwerden und Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Hepatotoxizität, Nierentoxizität und Thrombozytopenie gelten gemäß EMA als potentiell wichtige Risiken.“</i> Position Sobi: Die vom G-BA angemerkten Sicherheitsrisiken wurden in der bewertungsrelevanten Studie Balance nicht bestätigt (Tabelle 5). Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der AESI und anderen UE von Interesse auf. Auch auf SOC- und PT-Ebene wurden ausschließlich signifikante Vorteile für die Behandlung mit	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Ausführungen zu den Nebenwirkungen siehe vorheriger Punkt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	Olezarsen verzeichnet. Nachteile traten keine auf (siehe Modul 4 Tabellen 4-47 bis 4-52) [23]. Tabelle 5: Gesamtraten der AESI und anderen UE von Interesse – Balance (Safety-Population) <table><tr><th>Balance Studie Rate UE^a - Anzahl Patienten n^b (%)</th><th>Olezarsen 80 mg (N = 22)</th><th>Placebo (N = 23)</th><th>RR [95 % KI]; p-Wert^c</th></tr><tr><td colspan="4">AESI</td></tr><tr><td>Reduktion der Thrombozytenzahl</td><td>0</td><td>0</td><td>n.b.^d</td></tr><tr><td>Vorbeugende Medikation einer Überempfindlichkeitsreaktion/ der Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktion</td><td>0</td><td>0</td><td>n.b.^d</td></tr><tr><td colspan="4">Andere UE von Interesse</td></tr><tr><td>Jegliche ISR^e</td><td>3 (13,6 %)</td><td>2 (8,7 %)</td><td>1,57 [0,29; 8,51] p = 0,665</td></tr><tr><td>Jegliche Thrombozytopenie^f</td><td>3 (13,6 %)</td><td>1 (4,3 %)</td><td>3,14 [0,35; 27,92] p = 0,346</td></tr><tr><td>Jegliche Überempfindlichkeitsreaktion SMQ^g</td><td>0</td><td>3 (13,0 %)</td><td>0,15 [0,01; 2,73] p = 0,233</td></tr><tr><td>Jegliche Nierenfunktionsstörungen^h</td><td>0</td><td>2 (8,7 %)</td><td>0,21 [0,01; 4,12] p = 0,489</td></tr><tr><td>Jegliche therapieassoziierte Leberfunktionsstörungenⁱ</td><td>2 (9,1 %)</td><td>3 (13,0 %)</td><td>0,70 [0,13; 3,78] p = 1,000</td></tr><tr><td>Jegliche Leberschädigungen FMQ^j</td><td>2 (9,1 %)</td><td>2 (8,7 %)</td><td>1,05 [0,16; 6,79] p = 1,000</td></tr></table> ^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte. ^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt,	Balance Studie Rate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI]; p-Wert ^c	AESI				Reduktion der Thrombozytenzahl	0	0	n.b. ^d	Vorbeugende Medikation einer Überempfindlichkeitsreaktion/ der Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktion	0	0	n.b. ^d	Andere UE von Interesse				Jegliche ISR ^e	3 (13,6 %)	2 (8,7 %)	1,57 [0,29; 8,51] p = 0,665	Jegliche Thrombozytopenie ^f	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)	3,14 [0,35; 27,92] p = 0,346	Jegliche Überempfindlichkeitsreaktion SMQ ^g	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73] p = 0,233	Jegliche Nierenfunktionsstörungen ^h	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12] p = 0,489	Jegliche therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen ⁱ	2 (9,1 %)	3 (13,0 %)	0,70 [0,13; 3,78] p = 1,000	Jegliche Leberschädigungen FMQ ^j	2 (9,1 %)	2 (8,7 %)	1,05 [0,16; 6,79] p = 1,000	
Balance Studie Rate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI]; p-Wert ^c																																											
AESI																																														
Reduktion der Thrombozytenzahl	0	0	n.b. ^d																																											
Vorbeugende Medikation einer Überempfindlichkeitsreaktion/ der Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktion	0	0	n.b. ^d																																											
Andere UE von Interesse																																														
Jegliche ISR ^e	3 (13,6 %)	2 (8,7 %)	1,57 [0,29; 8,51] p = 0,665																																											
Jegliche Thrombozytopenie ^f	3 (13,6 %)	1 (4,3 %)	3,14 [0,35; 27,92] p = 0,346																																											
Jegliche Überempfindlichkeitsreaktion SMQ ^g	0	3 (13,0 %)	0,15 [0,01; 2,73] p = 0,233																																											
Jegliche Nierenfunktionsstörungen ^h	0	2 (8,7 %)	0,21 [0,01; 4,12] p = 0,489																																											
Jegliche therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen ⁱ	2 (9,1 %)	3 (13,0 %)	0,70 [0,13; 3,78] p = 1,000																																											
Jegliche Leberschädigungen FMQ ^j	2 (9,1 %)	2 (8,7 %)	1,05 [0,16; 6,79] p = 1,000																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert. ^c Nicht-stratifiziertes RR mit p-Wert gemäß Fisher's Exakt Test ^d In der Balance Studie traten keine AESI auf. Ein AESI wurde definiert als: 1. Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50.000/mm³, begleitet von einem schweren Blutungsereignis oder einem klinisch relevanten nicht schwerwiegenden Blutungsereignis oder einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 25.000/mm³, unabhängig von Blutungen; 2. Erfordernis die Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, NSAIDs, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder eines erneuten Auftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion. ^e Eine ISR wurde definiert als jedes UE nach PTs, die die „Injektionsstelle“ enthielten und mindestens 2 Tage andauerten. ^f Thrombozytopenien wurden gemäß dem MedDRA-Oberbegriff „Thrombozytopenien“ oder dem PT „verminderte Thrombozytenzahl“ definiert. ^g Bei Überempfindlichkeitsreaktionen wurde die „Überempfindlichkeitsreaktionen“-SMQ (narrow) verwendet. ^h Nierenfunktionsstörung wurden gemäß der „akutes Nierenversagen“-SMQ (narrow & broad) und der „akutes Nierenversagen“-FMQ (narrow & broad) definiert. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „akutes Nierenversagen“-FMQ zutraf. ⁱ Therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen wurden gemäß der „Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search“-SMQ (narrow & broad) definiert. ^j Leberschädigungen wurden gemäß der „Hepatic Injury“-FMQ (narrow) und der „Hepatic Failure“-FMQ (narrow) definiert. Es gab keine Ereignisse, auf die auf die „Hepatic Failure“-FMQ zutraf. Abkürzungen: AESI = unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; FMQ = FDA Medical Queries; ISR = Injection site reaction; KI = Konfidenzintervall; NSAID = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Quelle: Zusatzanalysen 2025 [33] Anmerkung: Die Information dieser Tabelle ist bereits in Tabellen 4-51 und 4-52 des Modul 4 enthalten [23]. Die von der EMA benannten Sicherheitsrisiken beziehen sich im vom G-BA referenzierten CHMP Assessment Report vorwiegend auf die Nebenwirkungen von Volanesorsen (Waylivra) oder Antisense-Oligonukleotiden und nicht spezifisch auf Olesarsen [36]. Volanesorsen geht bekanntermaßen mit einem gewissen Risiko einer Thrombozytopenie und von Blutungen einher, weshalb eine regelmäßige Überwachung der Thrombozytenwerte erforderlich ist [37]. Dies ist auch in der Fachinformation von Volanesorsen entsprechend beschrieben [37]. Außerdem wurde im Zusammenhang mit Volanesorsen renale Toxizität beobachtet [37]. Auch in der Fachinformation von Volanesorsen wird bei der Beschreibung der Hepatotoxizität nur auf allgemein mögliche Risiken bei Antisense-Oligonukleotiden nachgewiesen [37]. Zudem haben Reaktionen an der Injektionsstelle zu Therapieabbrüchen bei Volanesorsen geführt [36, 37]. Dem gegenüber stehen durchweg positiven Äußerungen im CHMP Assessment Report über das Sicherheitsprofil von Olesarsen [36]. Die EMA beschreibt, dass die Erkrankung selbst sowie ihr derzeitiges Management die Lebensqualität beeinträchtigen und sich zudem auf	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weitere psychosoziale Aspekte der Patienten auswirken [36]. Daher besteht beim FCS weiterhin ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien mit einem verbesserten Sicherheitsprofil. Olezarsen deckt diesen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf. Die Fachinformation zu Olezarsen weist darauf hin, dass während der klinischen Entwicklung keine schwerwiegenden Risiken wie Thrombozytopenie, Hepatotoxizität oder Nierentoxizität festgestellt wurden [36]. Es wird lediglich erwähnt, dass diese Nebenwirkungen bei einigen Antisense-Oligonukleotiden beobachtet wurden und nicht vollständig ausgeschlossen werden können [36]. Auch im CHMP Assessment Report zu Olezarsen vom 24. Juli 2025 wird das mögliche Risiko von Thrombozytopenie diskutiert [36]. In der bewertungsrelevanten RCT Balance trat im Olezarsen 80 mg Behandlungsarm sowie in der Placebogruppe bei keinem Patienten eine Thrombozytopenie auf. Des Weiteren wurde kein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund niedriger Thrombozytenzahl verzeichnet und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Thrombozytopenie UE ab. Außerdem erlitt kein Patient mit einer Thrombozytenzahl unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) gleichzeitig ein schwerwiegendes oder schweres klinisches	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Blutungsereignis. Insgesamt ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Bezüglich der Reaktionen an der Einstichstelle beschreibt die Fachinformation, dass diese bei Olezarsen zwar vorkamen, aber auch dass diese meist leicht verliefen [2]. Dies wird auch in der Balance Studie bestätigt (Tabelle 5). Zudem wird Olezarsen monatlich anstatt wöchentlich verabreicht, was die Anzahl an Injektionen und somit ebenso die Anzahl möglicher Reaktionen an der Einstichstelle verringert. Auch die weiteren genannten Sicherheitsrisiken wurden nicht in der bewertungsrelevanten Studie Balance identifiziert. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Thrombozytopenie, Hepatotoxizität und Nierentoxizität in der Studie Balance festgestellt werden (Tabelle 5; siehe auch Modul 4 Tabelle 5-51 und 4-52). Olezarsen weist somit ein hervorragendes Sicherheitsprofil auf und stellt damit eine zentrale Verbesserung im Vergleich zu Antisense-Oligonukleotiden früherer Generationen dar.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30, Z. 24ff	<u>Aktualisierte Daten zur Sicherheit zeigen keine neuen Sicherheitsbedenken</u> Anmerkung: <i>„Gleichzeitig beschreibt der pU jedoch, dass eine Aktualisierung des Studienberichts geplant sei, um die nach dem Ende der Behandlungsphase gesammelten Daten der Nachbeobachtungsphase zu berücksichtigen. [...] Demnach ist unklar, ob die vorgelegten Sicherheitsdaten zum Datenschnitt vom 14.07.2023 vollständig sind.“</i> Position Sobi: Der vorgelegte CSR (15. März 2024) umfasst die Daten der vollständig abgeschlossenen Behandlungsperiode. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich nur noch wenige Patienten in der Nachbeobachtung. Ein Addendum zum CSR ist zwar geplant, wurde zum momentanen Zeitpunkt jedoch noch nicht erstellt. Analysen zur Sicherheit zum letzten verfügbaren Datenschnitt, welcher die vollständige Nachbeobachtungsdauer aller Patienten beinhalten, sind im Anhang in Tabelle 10 dargestellt. Die Gesamtraten der Anzahl an Patienten mit mindestens einem	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jeglichen UE, jeglichen schweren UE, jeglichen SUE, sowie UE, die zum Tod oder zum Studienabbruch führten, waren auch zum Ende der vollständigen Nachbeobachtung identisch zu den im CSR und in Modul 4 dargestellten Gesamtraten [23]. Es ergeben sich somit keine neuen Sicherheitsbedenken.	
S. 52, Z. 13ff	<u>Die Studie Balance weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf</u> Anmerkung: <i>„Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Hauptsächlich basiert das unklare Verzerrungspotential auf den Unsicherheiten hinsichtlich des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung in Verbindung mit einer geringen Stichprobengröße und einer Poolung der Placebo-Arme. Zudem sind fehlende Angaben, inwiefern die Diätvorgaben während des Studienverlaufs in den jeweiligen Behandlungsarmen eingehalten wurden, zu berücksichtigen.</i> <i>In Bezug auf die Ergebnissicherheit ist einschränkend die geringe Größe der Studienpopulation (N = 22 vs. 23) zu berücksichtigen. Zudem ist die externe Validität der Ergebnisse für die Gruppe der über 65-Jährigen eingeschränkt, da nur eine geringe Anzahl an Personen</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50, Z. 15ff	<i>dieser Alterskohorte eingeschlossen wurde (n = 5). Eine ähnliche Limitation ergibt sich durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit aktiver Pankreatitis innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. Zuletzt ist die unklare Einschränkung der Studienpopulation durch das nicht eindeutig definierte Ausschlusskriterium „Klinisch bedeutsame Auffälligkeiten“ zu berücksichtigen. Trotz der benannten Limitationen wird vorliegend jedoch nicht von erheblichen Einschränkungen der externen Validität der Ergebnisse durch die genannten Populations-eingrenzungen ausgegangen.“</i> <i>„Auswirkungen des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung sind unklar. In Verbindung mit der geringen Stichprobengröße kann dies zu beobachtbaren und nicht beobachtbaren (da nicht erhoben) Imbalancen in den Baseline-Charakteristika geführt haben. Zwar liegen Imbalancen in manchen Baseline-Charakteristika vor, wie z. B. bei dem Stratifikationsfaktor „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (77,3 % im Olezarsen-Arm vs. 65,2 % im Placebo-Arm), bei der Anzahl der Pankreatitis-Episoden in den letzten 10 Jahren (im Median 1 vs. 2), bei der Chronifizierung der Pankreatitis (36,4 % vs. 26,1 %), bei den Nüchtern-TG-Werten zu Baseline (im Median 2.086 mg/dl vs.</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.493 mg/dl) oder bei der Abstammung (z. B. kaukasisch: 77,3 % vs. 95,7 %). Da jedoch keine systematische einseitige Ungleichverteilung relevanter Prognosefaktoren für einen Behandlungsarm erkennbar ist und die beobachteten Unterschiede in Anbetracht der Stichprobengröße nicht als groß eingeschätzt werden, folgt daraus ein unklares Verzerrungspotential auf Studienebene.“ Position Sobi: Bei FCS handelt es sich um eine extrem seltene Erkrankung mit schätzungsweise 70–140 Patienten bzw. 63–126 GKV-Patienten in Deutschland (siehe Modul 3 Kapitel 3.23–3.2.4) [38]. Vor diesem Hintergrund ist die Studie Balance mit insgesamt 66 Teilnehmern (Placebo N = 23, Olezarsen 50 mg N = 21, Olezarsen 80 mg N = 22) als außergewöhnlich groß zu bewerten. Basierend auf der Stichprobengröße kann daher in diesem Fall keine potenzielle Verzerrung abgeleitet werden. In der Balance Studie wurden lediglich 5 Personen ≥ 65 Jahre eingeschlossen. Sobi stimmt dem G-BA zu, dass diesbezüglich jedoch nicht von einer Einschränkung der externen Validität der Ergebnisse auszugehen ist.	Das Verzerrungspotential der Studie Balance wird insbesondere aufgrund des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung in Verbindung mit einer kleinen Studienpopulation als unklar eingeschätzt. Zwar liegen Imbalancen in manchen Baseline-Charakteristika vor, jedoch ist keine systematische einseitige Ungleichverteilung relevanter Prognosefaktoren erkennbar und die beobachteten Unterschiede werden in Anbetracht der Stichprobengröße nicht als groß eingeschätzt. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Umsetzung der fettarmen Diät in der Studie Balance. Trotz der Unsicherheiten wird die Aussagekraft der Nachweise insgesamt in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Einschränkung der Population auf Patienten ohne AP innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening und ohne andere klinische Auffälligkeiten war notwendig, um den Behandlungseffekt von Olesarsen unverzerrt messen zu können. Sobi stimmt dem G-BA zu, dass diesbezüglich jedoch nicht von einer Einschränkung der externen Validität der Ergebnisse auszugehen ist. Das Ausschlusskriterium „Klinisch bedeutsame Auffälligkeiten“ war nicht eindeutig definiert. Sobi stimmt dem G-BA zu, dass diesbezüglich jedoch nicht von einer Einschränkung der externen Validität der Ergebnisse auszugehen ist. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war ein Pooling der beiden Placebo-Arme sinnvoll und angemessen, um eine ausreichende Stichprobengröße in der Placebo-Population zu erhalten. Auch die EMA bestätigt, dass das Studiendesign adäquat ist (EPAR S. 140) [36]. Die gepoolte Placebo-Population ist der Population des Olesarsen 80 mg Behandlungsarms hinreichend ähnlich (Anhang Tabelle 11). Beobachtete Unterschiede sind in den meisten Fällen auf 1–2 Patienten zurückzuführen (z. B. Pankreatitis-Vorgeschichte, Vorbehandlung mit Volanesorsen). Insbesondere wichtige Krankheitsparameter, wie beispielsweise die TG-Werte liegen bei $\geq 91,3$ % jedes Behandlungsarms ≥ 2.000 mg/dL, so dass in beiden	

	Behandlungsarmen ein stark erhöhtes Risiko für eine AP bestand [6, 15, 39-46]. Der G-BA beschreibt folgerichtig, dass in Ermangelung erkennbarer systematischer einseitiger Ungleichverteilung relevanter Prognosefaktoren für einen Behandlungsarm, beobachtbare Unterschiede in Anbetracht der Stichprobengröße als klein eingeschätzt werden. Demnach kann auch das Verzerrungspotential als gering bewertet werden. Die Frage der Adhärenz an die Diät- bzw. Ernährungsvorgaben ist sowohl in der Studie als auch im Versorgungsalltag gegeben. Die Patienten aller Behandlungsarme erhielten zu Beginn der Studie eine Ernährungsberatung [29]. Diese wurde auch während der Studie in regelmäßigen Intervallen alle 4–8 Wochen wiederholt, um die Relevanz der fettarmen/alkoholfreien Diät zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie zu verdeutlichen [29]. Darüber hinaus waren die Studienteilnehmer angehalten Tagebuch zu führen und täglich Ihre Ernährungsgewohnheiten festzuhalten. Eine der zu beantwortenden Fragen war „Wie würden Sie Ihre Fettaufnahme in den letzten 24 Stunden beschreiben?“ mit den Antwortmöglichkeiten „Ich habe weniger als 10 g Fett gegessen“, „Ich habe 10–20 g Fett gegessen“ und „Ich habe mehr als 20 g Fett gegessen“ [29]. Angesichts der regelmäßigen Erinnerung und Auffrischung der Diättempfehlungen im Rahmen der Ernährungsberatung und der täglichen Auseinandersetzung mit dem Thema Diät durch das Tagebuch kann davon ausgegangen werden, dass bestmögliche Rahmenbedingungen geschaffen wurden, um die diätischen Vorgaben umzusetzen und einzuhalten. Auch in der klinischen Praxis muss davon ausgegangen werden, dass eine Adhärenz von 100 % nicht garantiert werden kann. Die Studienbedingungen entsprechen daher dem Versorgungskontext. Es kann somit nicht von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden.	
--	--	--

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der genetischen Ursache des FCS ist eine fettarme/alkoholfreie Diät allein regelhaft nicht ausreichend, um die TG-Werte ausreichend zu senken [8, 47, 48]. Gleiches gilt für die begleitende Einnahme von Omega-3-Fettsäuren [18], weshalb eine Ungleichverteilung dieser Begleittherapie in den Behandlungsarmen keine relevanten Effekte auf die Studienergebnisse haben kann. Sobi stimmt dem G-BA daher zu, dass die dokumentierten Begleitmedikationen keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens haben. Zusammengefasst handelt es sich bei der Studie Balance um eine qualitativ hochwertige RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial.	
S. 33, Fußnote 3	<u>Übergang in die OLE-Studie führte zur verkürzten Nachbeobachtungsdauer</u> Anmerkung: <i>„Im Olezarsen-Arm haben 18 Personen (82 %) die 13-wöchige Nachbeobachtung abgebrochen, im Placebo-Arm waren es 20 Personen (87 %)“</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position Sobi: Die Abbruchrate in den Behandlungsarmen während der 13-wöchigen Nachbeobachtung erklärt sich dadurch, dass ein erheblicher Teil der Patienten in die OLE-Studie eingeschlossen wurde: 16/22 (72,7 %) im Olezarsen 80 mg-Arm und 19/23 (82,6 %) im Placebo-Arm [49]. Lediglich zwei Patienten mussten nach Entscheidung des Prüfpersonals bzw. aufgrund von UE die Studie abbrechen. Zwei weitere brachen die Studie aus freiem Willen ohne Angaben von Gründen oder nach Entscheidung des Prüfarztes ab. Es ist daher hervorzuheben, dass im Behandlungszeitraum eine sehr niedrige Abbruchrate vorlag.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
S. 19, Z. 18 S. 19, Z. 37ff	<u>Responderanalysen des PGIC zeigen einen signifikanten Vorteil von Olezarsen bei den Patienten mit Verbesserung</u> Anmerkung: „Responderanalysen zur Verschlechterung [des PGIC] liegen nicht vor.“ „In der Studie Balance werden die erkrankungsspezifische Symptomatik und diesbezügliche Veränderungen bis Woche 53 bereits mittels FCS-SIS und PGIS erhoben. Es wird davon	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	ausgegangen, dass der PGIC darüber hinaus keine aussagekräftigen zusätzlichen Informationen erhebt. In der Gesamtschau wird der PGIC daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.“ Position Sobi: Die Responderanalyse zur Verschlechterung des PGIC ist in Tabelle 6 dargestellt. Aufgrund der differenzierenden Rückläufe zu Monat 12 wird ergänzend die Analyse zu Monat 6 dargestellt. Zu Monat 6 und Monat 12 zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Olezarsen. Bei den Responderanalysen der Verschlechterung zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied. <i>Tabelle 6: Anteil der Personen mit einer Veränderung im PGIC – Balance (FAS-Population, beobachtete Fälle)</i> <table><tr><th>Balance Studie PGIC</th><th>Olezarsen 80 mg (N = 22)</th><th>Placebo (N = 23)</th><th>RR [95 % KI] p-Wert^a</th></tr><tr><td colspan="4">Monat 6^b</td></tr><tr><td>Verfügbare Werte – n (%)^c</td><td>19 (86,4 %)</td><td>22 (95,7 %)</td><td>-</td></tr><tr><td>Verbesserung^d – n (%)^e</td><td>15 (78,9 %)</td><td>9 (40,9 %)</td><td>RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852] p = 0,018</td></tr><tr><td>Verschlechterung^f – n (%)^e</td><td>0</td><td>0</td><td>n.b.</td></tr><tr><td colspan="4">Monat 12^g</td></tr><tr><td>Verfügbare Werte – n (%)^c</td><td>16 (72,7%)</td><td>21 (91,3%)</td><td>-</td></tr><tr><td>Verbesserung^d – n (%)^e</td><td>8 (50,0 %)</td><td>4 (19,0 %)</td><td>RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720] p = 0,038</td></tr></table>	Balance Studie PGIC	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI] p-Wert ^a	Monat 6^b				Verfügbare Werte – n (%) ^c	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	-	Verbesserung ^d – n (%) ^e	15 (78,9 %)	9 (40,9 %)	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852] p = 0,018	Verschlechterung ^f – n (%) ^e	0	0	n.b.	Monat 12^g				Verfügbare Werte – n (%) ^c	16 (72,7%)	21 (91,3%)	-	Verbesserung ^d – n (%) ^e	8 (50,0 %)	4 (19,0 %)	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720] p = 0,038	Für den PGIC liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung (definiert als Wert < 2,5) und einer Verschlechterung (definiert als Wert ≥ 2,5) zu Monat 6 bzw. 12 gegenüber Baseline vor. Die Rückläufe des PGIC zu Monat 12 variierten jedoch stark zwischen den Behandlungsarmen, sodass diese für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.
Balance Studie PGIC	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI] p-Wert ^a																															
Monat 6^b																																		
Verfügbare Werte – n (%) ^c	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	-																															
Verbesserung ^d – n (%) ^e	15 (78,9 %)	9 (40,9 %)	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852] p = 0,018																															
Verschlechterung ^f – n (%) ^e	0	0	n.b.																															
Monat 12^g																																		
Verfügbare Werte – n (%) ^c	16 (72,7%)	21 (91,3%)	-																															
Verbesserung ^d – n (%) ^e	8 (50,0 %)	4 (19,0 %)	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720] p = 0,038																															

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table><tr><td>Verschlechterung^f – n (%)^e</td><td>1 (6,2%)</td><td>1 (4,8%)</td><td>1,0083 [0,8299; 1,225]; p = 0,924</td></tr></table> ^a Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. ^b Monat 6 stellt den Mittelwert aus Woche 23, 25, und 27 dar. ^c Prozentualer Wert bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten pro Studienarm. ^d Eine Verbesserung war definiert als ein PGIC-Score < 2,5. ^e Prozentualer Wert bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Angabe. ^f Eine Verschlechterung war definiert als ein PGIC-Score > 3,5. ^g Monat 12 stellt den Mittelwert aus Woche 51 und 53 dar. Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.4.4 [49]; Zusatzanalysen 2025 [33]; Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31] Anmerkung: Die Analysen zur Verbesserung des PGIC sind bereits in Tabelle 4-31 des Modul 4 enthalten [23]. Der PGIC-Fragebogen stellt ein validiertes Erhebungsinstrument spezifisch zur subjektiven Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes durch den Patienten dar, das regelmäßig vom G-BA in Nutzenbewertungen, teilweise zusätzlich zum PGIS oder anderen Fragebögen zum Gesundheitszustand, als bewertungsrelevant angesehen wird [50-53]. Er ist somit unmittelbar patientenrelevant. Im Falle der Bewertung von Olezarsen ist nicht nachvollziehbar, warum der PGIC als etablierter und patientenrelevanter Endpunkt dennoch nicht für die Bewertung	Verschlechterung ^f – n (%) ^e	1 (6,2%)	1 (4,8%)	1,0083 [0,8299; 1,225]; p = 0,924	
Verschlechterung ^f – n (%) ^e	1 (6,2%)	1 (4,8%)	1,0083 [0,8299; 1,225]; p = 0,924			

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	herangezogen wird. Die PGIS und FCS-Symptoms Fragebögen erheben die Schwere der Symptomatik zu bestimmten Zeitpunkten, während der PGIC die Veränderung der subjektiven Symptomatik über den gesamten Studienzeitraum hinweg misst. So können mit dem PGIC jegliche Veränderungen des FCS seit Behandlungsbeginn erhoben werden. Andere Fragebögen erlauben lediglich die Erhebung von sehr engen Zeitfenstern (z. B. die letzten 24 Stunden oder die letzten 2 Wochen beim FCS-Symptoms Fragebogen), sodass mögliche Veränderungen, die außerhalb dieses Zeitfensters liegen nicht in den Analysen berücksichtigt werden. Der PGIC liefert daher wertvolle zusätzliche Information hinsichtlich des Gesundheitszustandes, wie er durch den Patienten wahrgenommen wird. Daher sollte auch der PGIC in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
S. 17, Z. 13	<u>Responderanalysen des PGIS</u> Anmerkung: „Für den Endpunkt „PGIS“ liegen lediglich Responderanalysen zur Verbesserung vor.“	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S.18, Z. 10f	„Responderanalysen zur Verschlechterung, welche in der vorliegenden Studienpopulation bevorzugt werden [...], liegen nicht vor.“ Position Sobi: Die Responderanalyse zur Verschlechterung des PGIS zu Monat 12 ist in Tabelle 7 dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Tabelle 7: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im PGIS zu Monat 12 – Balance (FAS-Population) <table><tr><th>Balance Studie PGIS – Monat 12^a</th><th>Olezarsen 80 mg (N = 22)</th><th>Placebo (N = 23)</th><th>RR^b [95 % KI]; p-Wert^b</th></tr><tr><td>Verfügbare Werte – n (%)^c</td><td>16 (72,7%)</td><td>19 (82,6%)</td><td>-</td></tr><tr><td>Verschlechterung^d – n (%)^e</td><td>3 (18,8%)</td><td>2 (10,5%)</td><td>1,0925 [0,8192; 1,4568]; p = 0,553</td></tr></table> ^a Monat 12 war definiert als der Mittelwert aus Woche 51 und 53. ^b Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. ^c Prozentualer Wert bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten pro Studienarm. ^d Als Verschlechterung zählt eine Veränderung des PGIS zu Baseline > 0. ^e Prozentualer Wert bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Angabe Abkürzungen: CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; RR = relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31]	Balance Studie PGIS – Monat 12 ^a	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR ^b [95 % KI]; p-Wert ^b	Verfügbare Werte – n (%) ^c	16 (72,7%)	19 (82,6%)	-	Verschlechterung ^d – n (%) ^e	3 (18,8%)	2 (10,5%)	1,0925 [0,8192; 1,4568]; p = 0,553	Für den PGIS liegen Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline < 0) bzw. einer Verschlechterung (definiert als Veränderung im Vergleich zu Baseline ≥ 0) zu Monat 6 bzw. 12 gegenüber Baseline vor. Für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomschwere mittels PGIS zeigt sich nach 12 Monaten Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
Balance Studie PGIS – Monat 12 ^a	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR ^b [95 % KI]; p-Wert ^b											
Verfügbare Werte – n (%) ^c	16 (72,7%)	19 (82,6%)	-											
Verschlechterung ^d – n (%) ^e	3 (18,8%)	2 (10,5%)	1,0925 [0,8192; 1,4568]; p = 0,553											

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO Wirkstoff: Olezarsen Neues Anwendungsgebiet: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9366/2026-03-02_Nutzenbewertung-G-BA_Olezarsen_D-1278.pdf, [Aufgerufen am: 17.03.2026]. 2026
2. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation Stand: 06.11.2025.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Orphan Maintenance Assessment Report - Tryngolza (olezarsen sodium) - Treatment of familial chylomicronemia syndrome - EU/3/24/2973. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, [Aufgerufen am: 18.03.2026]. 2025
4. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 3. Februar 2026 (BGBl. 2026 I Nr. 28) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 19.03.2026]. 2026
5. Stroes, E. S. G., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Hegele, R. A., Arca, M. et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med 2024; 390(19): 1781-1792.
6. Patel, R. S., Pasea, L., Soran, H., Downie, P., Jones, R. et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1): 102.
7. Gaudet, D., Blom, D. J., Bruckert, E., Stroes, E. S. G., Kastelein, J. J. P. et al. 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 2016; 10: 680-681.
8. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Roeters van Lennep, J. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. Journal of Clinical Lipidology 2018; 12(4): 898-907.e2.
9. Blom, D. J., O'Dea, L., Digenio, A., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E. et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. J Clin Lipidol 2018; 12(5): 1234-1243.e5.
10. Belhassen, M., Van Ganse, E., Nolin, M., Bérard, M., Bada, H. et al. 10-Year Comparative Follow-up of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndromes. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(3): e1332-e1342.
11. D'Erasmus, L., Di Costanzo, A., Cassandra, F., Minicocci, I., Polito, L. et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019; 39(12): 2531-2541.
12. Paquette, M., Amyot, J., Fantino, M., Baass, A., Bernard, S. Rare Variants in Triglycerides-Related Genes Increase Pancreatitis Risk in Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(9): e3473-e3482.

13. Bardey, F., Rieck, L., Spira, D., März, W., Binner, P. et al. Clinical characterization and mutation spectrum of patients with hypertriglyceridemia in a German outpatient clinic. *J Lipid Res* 2024; 65(7): 100589.
14. Stroes, E., Moulin, P., Parhofer, K. G., Rebours, V., Löhr, J. M. et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements* 2017; 23: 1-7.
15. Vlachos, B., Julve, J., Genua, I., Fernandez-Camins, B., Real, J. et al. Hypertriglyceridemia and its relationship with all-cause mortality and pancreatitis: Results from a large retrospective clinical registry. *J Clin Lipidol* 2025; 19(4): 922-930.
16. Nawaz, H., Koutroumpakis, E., Easler, J., Slivka, A., Whitcomb, D. C. et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(10): 1497-1503.
17. Brahm, A. J., Hegele, R. A. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(6): 352-62.
18. Moulin, P., Dufour, R., Averna, M., Arca, M., Cefalù, A. B. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018; 275: 265-272.
19. Feingold, K. R., Pancreatitis Secondary to Hypertriglyceridemia. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279082/>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2022
20. Charley, E., Dinner, B., Pham, K., Vyas, N. Diabetes as a consequence of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2023; 29(31): 4736-4743.
21. Sisman, G., Erzin, Y., Hatemi, I., Caglar, E., Boga, S. et al. Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: a single-center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13(2): 209-214.
22. Sikora Kessler, A., Brown, T. M., Bratlee-Whitaker, E., Fehnel, S., Vera-Llonch, M. et al. Patient experience with familial chylomicronemia syndrome before and after olezarsen treatment: Qualitative interviews with clinical trial participants. *J Clin Lipidol* 2025; 19(5): 1243-1255.
23. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Olezarsen (Tryngolza®) Modul 4 A Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9364/2026_03_02_Modul4A_Olezarsen_D-1278.pdf, [Aufgerufen am: 18.03.2026]. 2025
24. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D. et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-11.
25. Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Beyer, G., Hoffmeister, A., Michl, P., Gress, T. M., Huber, W. et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-003l_S3_Pankreatitis_2022-04_01.pdf, [Aufgerufen am: 10.03.2026]. 2021
26. Yadav, D., Pitchumoni, C. S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1): 54-62.
27. Fortson, M. R., Freedman, S. N., Webster, P. D., 3rd Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(12): 2134-9.
28. Morton, A. Serum lipase in acute pancreatitis associated with hypertriglyceridaemia. *Intern Med J* 2024; 54(3): 491-493.

29. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Study Protocol Amendment 9. 2023.
30. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Appendix 16.1.4 - PAC charter Version 1.4. 2021.
31. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). ISIS 678354-CS3 - Zusatzanalysen zur Stellungnahme 2026.
32. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Olezarsen (Tryngolza®) Modul 4 A Addendum Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9365/2026_03_02_Olezarsen_Modul4_Addendum_D-1278.pdf, [Aufgerufen am: 20.03.2026]. 2026
33. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). ISIS 678354-CS3 - Zusatzanalysen 2025.
34. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Study Protocol Amendment 6. 2021.
35. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Study Protocol Amendment 7. 2022.
36. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Tryngolza. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 18.03.2026]. 2025
37. European Medicines Agency (EMA), Waylivra - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 18.03.2026]. 2025
38. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Olezarsen (Tryngolza®) Modul 3 A Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9363/2026_03_02_Modul3A_Olezarsen_D-1278.pdf, [Aufgerufen am: 18.03.2026]. 2025
39. Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2021; 42(47): 4791-4806.
40. Hansen, S. E. J., Varbo, A., Nordestgaard, B. G., Langsted, A. Hypertriglyceridemia-Associated Pancreatitis: New Concepts and Potential Mechanisms. Clin Chem 2023; 69(10): 1132-1144.
41. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal 2020; 41(1): 111-188.

42. Saadatagah, S., Larouche, M., Naderian, M., Nambi, V., Brisson, D. et al. Recognition and management of persistent chylomicronemia: A joint expert clinical consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol* 2025; 22: 100978.
43. Rashid, N., Sharma, P. P., Scott, R. D., Lin, K. J., Toth, P. P. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10(4): 880-890.
44. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V., S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. URL: <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf>, [Aufgerufen am: 19.03.2026]. 2015
45. Toth, P. P., Grabner, M., Ramey, N., Higuchi, K. Clinical and economic outcomes in a real-world population of patients with elevated triglyceride levels. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 790-797.
46. Berglund, L., Brunzell, J. D., Goldberg, A. C., Goldberg, I. J., Sacks, F. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2969-2989.
47. Gaudet, D., Stevenson, M., Komari, N., Trentin, G., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids in Health and Disease* 2020; 19(1): 120.
48. Williams, L., Rhodes, K. S., Karmally, W., Welstead, L. A., Alexander, L. et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(4): 908-919.
49. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Clinical Study Report (CSR). 2024.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Omaveloxolon. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7561/2024-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Omaveloxolon_D-1049.pdf, [Aufgerufen am: 07.11.2025]. 2024
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 10.03.2026]. 2021
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel; Erhaltungstherapie, Kombination mit Olaparib). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11217/2025-02-20_AM-RL-XII-XIIa_Durvalumab_D-1096_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 10.03.2026]. 2025
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10569/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 10.03.2026]. 2024

Anhang

Tabelle 8: Kriterien zur Bewertung der AP-Ereignisse

Bewertungskategorie	Bedingung
Dokumentierte AP	Eine Pankreatitis, die den modifizierten Atlanta-Diagnosekriterien für AP entspricht; diese erfordert <u>mindestens zwei</u> der folgenden Kriterien: - Bauchschmerzen, die stark auf eine AP hindeuten (akutes Auftreten eines anhaltenden, starken Oberbauchschmerzes, der häufig in den Rücken ausstrahlt); - Aktivität der Serumlipase (oder Amylase) $\geq 3 \times \text{ULN}$; - charakteristische Befunde einer AP bei einer kontrastverstärkten Computertomographie, einer Magnetresonanztomographie oder eines transabdominalen Ultraschalls
Wahrscheinliche AP	Klinische Pankreatitis mit Dokumentation typischer klinischer Merkmale und eines erhöhten Werts für Amylase/Lipase (aber $< 3 \times \text{ULN}$); <u>alle</u> folgenden Merkmale müssen erfüllt sein: - Abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer AP ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt); - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis (z. B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika (stärker als Paracetamol allein)); - Werte für Amylase oder Lipase sind erhöht, aber $\leq 3 \times \text{ULN}$; - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder nicht diagnostisch verwertbar; - Diagnose einer AP bei der Entlassung durch die Ärztin / den Arzt, ohne Vorschlag alternativer Diagnosen.
Mögliche AP	Dokumentation typischer klinischer Merkmale einer Pankreatitis bei einer Person mit einer bekannten Pankreatitis in der Vorgeschichte; <u>alle</u> folgenden Merkmale müssen erfüllt sein: - Vorhergehende medizinische Diagnose einer AP; - abdominaler Schmerz, der vereinbar mit einer AP ist (akuter Beginn eines persistierenden, schwerwiegenden, epigastrischen Schmerzes, der oft in den Rücken ausstrahlt); - typische unterstützende Behandlung einer Pankreatitis (z. B. keine orale Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit, Verschreibung von Analgetika (stärker als Paracetamol allein)); - Werte für Serumamylase oder -lipase entweder normal, nicht bestimmt oder fehlend; - radiologische Untersuchungen nicht durchgeführt oder nicht diagnostisch verwertbar; - Diagnose einer AP bei der Entlassung durch die Ärztin/den Arzt, ohne Vorschlag alternativer Diagnose.
Unzureichende Information	Unzureichende Dokumentation, dass eine AP vorlag.
Keine bestätigte AP	Schlussfolgerung auf Grundlage zureichender Dokumentation.

Bewertungskategorie	Bedingung
Quelle: CSR Appendix 16.1.4 [30]	

Tabelle 9: Inzidenz und Ereignisrate der Krankenhausaufenthalte – Balance (FAS-Population)

Balance Studie Hospitalisierungen in Woche 1 – 53	Olezarsen (N = 22)	80 mg Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo Effektmaß [95 % KI], p-Wert
Hospitalisierungen (jegliche Gründe)			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	3	9	RR ^a : 0,6639 [0,4165; 1,0583] p = 0,037
Anzahl der Ereignisse	3	17	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^b	0,102 [0,0266; 0,3881]	0,559 [0,2609; 1,1965]	MRR ^b : 0,182 [0,0460; 0,7198] p = 0,0152
AP-assoziierte Hospitalisierungen			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	1	7	RR ^a : 0,6834 [0,4911; 0,9509] p = 0,009
Anzahl der Ereignisse	1	11	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^b	4,91e ⁻⁰⁹ [2,220e ⁻¹⁶ ; Inf]	5, 89E ⁻⁰⁸ [2,220e ⁻¹⁶ ; Inf]	MRR: 0,083 [0,0076; 0,9137] p = 0,0404
Besuche der Notaufnahme			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis – n	2	8	RR ^a : 0,7030 [0,4990; 0,9902], p = 0,041
Anzahl der Ereignisse	3	10	
Gesamtzahl der Patientenjahre	20,3	22,9	
Mittlere (LSM) Ereignisrate / Patientenjahr [95 % KI] ^a	0,128 [0,0377; 0,4327]	0,400 [0,2003; 0,7988]	MRR ^b : 0,319 [0,0852; 1,1947], p = 0,0899
^a Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). ^b Zur Berechnung der Ereignisrate wurde ein Negativ-Binomial-Modell mit der Behandlungsgruppe und den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein) als Faktoren verwendet. Der Logarithmus der Zeit in Jahren, die jeder Patient beobachtet wurde, wurde als Offset-Variable verwendet. Anhand der Modelle wurden die kleinste quadratische mittlere Rate und der Standardfehler für jede Behandlungsgruppe sowie das Mean Rate Ratio (MRR) im Vergleich zum Placebo-Arm und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle geschätzt. Es wird der Wald Chi-Quadrat p-Wert angegeben.			

Balance Studie Hospitalisierungen in Woche 1 – 53	Olezarsen (N = 22)	80 mg	Placebo (N = 23)	Olezarsen vs. Placebo Effektmaß [95 % p-Wert	KI],
Abkürzungen: AP = akute Pankreatitis; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Means; MRR = Mean rate ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.5.1 [49], Zusatzanalysen 2025 [33] Anmerkung: Die Analysen zur Hospitalisierung sind bereits in Tabelle 4-27 des Modul 4 enthalten [23].					

Tabelle 10: Gesamtraten der UE bei vollständiger Nachbeobachtung aller Patienten (finaler Datenschnitt zur Sicherheit) – Balance (Safety-Population)

Balance Studie Gesamtrate UE ^a - Anzahl Patienten n ^b (%)	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)	RR [95 % KI]; p-Wert ^c
Jegliche UE	19 (86,4 %)	22 (95,7 %)	0,90 [0,75; 1,09]; 0,34625
Ohne Pankreatitis ^d	19 (86,4 %)	21 (91,3 %)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,66515
Maximaler Schweregrad ^e			
Mild	10 (45,5 %)	7 (30,4 %)	1,49 (0,69; 3,22); 0,36512
Ohne Pankreatitis ^d	10 (45,5 %)	7 (30,4 %)	1,49 (0,69; 3,22); 0,36512
Moderat	8 (36,4 %)	6 (26,1 %)	1,39 (0,58; 3,37); 0,53021
Ohne Pankreatitis ^d	9 (40,9 %)	8 (34,8 %)	1,18 (0,55; 2,49); 0,76310
Schwer	1 (4,5 %)	9 (39,1 %)	0,12 (0,02; 0,84); 0,00978
Ohne Pankreatitis ^d	0 (0 %)	6 (26,1 %)	0,08 [0,00; 1,35]; 0,02155
Jegliche SUE	3 (13,6 %)	9 (39,1 %)	0,35 [0,11; 1,12]; 0,09093
Ohne Pankreatitis ^d	2 (9,1 %)	5 (21,7 %)	0,42 [0,09; 1,94]; 0,41402
Jegliche UE, die zum Tod führten	0	0	n.b.
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	2 (9,1 %)	0	5,22 [0,26; 102,93]; 0,23333
SOC Gastrointestinale Erkrankungen			
SUE	2 (9,1 %)	9 (39,1 %)	0,23 (0,06; 0,96); 0,03514
Ohne Pankreatitis ^d	1 (4,5 %)	2 (8,7 %)	0,52 (0,05; 5,36); 1,00000
Schwere UE	1 (4,5 %)	7 (30,4 %)	0,15 (0,02; 1,12); 0,04698
Ohne Pankreatitis ^d	0 (0 %)	3 (13 %)	0,15 (0,01; 2,73); 0,23333

^a Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte.

^b Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert.

^c Nicht-stratifiziertes RR mit p-Wert gemäß Fisher's Exakt Test.

^d Analyse unter Ausschluss aller PTs, welche das Wort „Pankreatitis“ enthalten (Pankreatitis, Pankreatitis nekrotisierend, Pankreatitis akut, Pankreatitis chronisch).

^e Bei der Zusammenfassung der Anzahl der Patienten (n) wurde ein Patient nur einmal gezählt, auch wenn ein oder mehrere Ereignisse gemeldet wurden. Ein Patient wurde nach dem schlimmsten gemeldeten Schweregrad klassifiziert, wenn der Patient ein oder mehrere Ereignisse meldete. Unerwünschte Ereignisse mit fehlendem Schweregrad wurden für diese Zusammenfassung als „fehlend“ kategorisiert.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis
Quelle: Zusatzanalysen zur Stellungnahme [31]

Tabelle 11: Charakterisierung oder Studienpopulationen – Balance (FAS-Population)

Charakteristikum	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Demographische Charakteristika zu Baseline		
Alter – Jahre Mittelwert (SD; SEM) Median (P25; P75) Min; Max	47,7 (13,30; 2,84) 47 (38; 54) 25;78	44 (14,67; 3,06) 46 (32; 55) 21; 69
Geschlecht – n (%) Weiblich Männlich	11 (50 %) 11 (50 %)	12 (52,2 %) 11 (47,8 %)
Gewicht – kg Mittelwert (SD; SEM)	68,447 (16,6512; 3,5500)	67, 827 (16,0854; 3,3540)
BMI – kg/m ² Mittelwert (SD; SEM)	25,10 (5,977; 1,274)	24,20 (4,121; 0,859)
Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline		
Nüchtern-TG-Wert – mg/dL Mittelwert (SD; SEM) Median (P25, P75) Min; Max	2.613,1 (1.498,96; 319,58) 2.086,0 (1.778,0; 3.141,0) 683; 6.898	2.595,7 (1.255,72; 261,84) 2.493,0 (1.653,0; 3.605,0) 334; 5.436
Nüchtern-TG-Wert – n (%) ≤ 880 mg/dL ^a ≥ 880 mg/dL bis < 1.000 mg/dL ≥ 1.000 mg/dL bis < 2.000 mg/dL ≥ 2.000 mg/dL	1 (4,5 %) 0 9 (40,9 %) 12 (54,5 %)	2 (8,7 %) 0 7 (30,4 %) 14 (60,9 %)
Nüchtern-ApoC3 – mg/dL Mittelwert (SD; SEM) Median (P25, P75) Min; Max	27,542 (11,5699; 2,4667) 28,425 (17,385; 35,210) 9,94; 48,97	27,681 (11,7115; 2,4420) 25,550 (20,465; 35,470) 9,02; 55,26

Charakteristikum	Olezarsen 80 mg (N = 22)	Placebo (N = 23)
Nüchtern-Chylomikron-TG-Wert – mg/dL Mittelwert (SD; SEM) Median (P25, P75) Min; Max	2.477,0 (2.123,40; 452,71) 1.872,5 (1.272,0; 2.905,5) 375; 9.867	2.268,7 (1.236,99; 257,93) 1.958,0 (1.302; 3.320) 227; 4.852
Genetisches Testergebnis – n (%) Genetische Bestätigung von Funktionsverlust-Mutationen ^b	22 (100 %)	23 (100 %)
Stratifikationsfaktoren		
Bestätigte Pankreatitis Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening – n (%) Ja Nein	17 (77,3 %) 5 (22,7 %)	15 (65,2 %) 8 (34,8 %)
Frühere Behandlung mit Volanesorsen – n (%) Ja Nein	8 (36,4 %) 14 (63,6 %)	10 (43,5 %) 13 (56,5 %)
Die Baseline für die Lipidmessungen war definiert als der Durchschnitt der Messung vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments am Tag 1 und der letzten Messung, die dem Tag 1 am nächsten lag (letzte Messungen in der Qualifizierungs- und Screening-Phase). Wenn eine der beiden Messungen fehlte, wurde die andere Messung als Baseline festgelegt. Bei der Bestimmung der Baseline wurden nur Messungen berücksichtigt, die im nüchternen Zustand vorgenommen wurden. ^a Das Einschlusskriterium „Nüchtern-TG-Werte $\geq$ 880 mg/dL“ wurde zum Datum des Screenings angewendet. Wenn der Nüchtern-TG-Wert $<$ 880 mg/dL lag, wurden möglicherweise bis zu zwei zusätzliche Tests durchgeführt, wobei jeder einzelne Test zur Qualifizierung herangezogen wurde. Die Baseline wurde als Durchschnitt der Messung vor der Verabreichung am Tag 1 und der letzten Messung, die dem Tag 1 am nächsten lag (letzte Messungen aus dem Qualifizierungszeitraum und dem Screening-Zeitraum), vor der Verabreichung der ersten Dosis Olezarsen oder Placebo definiert. Da die Screening-Messung zeitlich vor der Baseline-Messung lag, ist es möglich, dass die Werte weniger Patienten zum Zeitpunkt des Screenings $\geq$ 880 mg/dL und zu Baseline $<$ 880 mg/dL waren. ^b Die genetische Bestätigung erfolgte entweder durch ein positives Testergebnis des zentralen genetischen Labors oder, wenn das Testergebnis des zentralen genetischen Labors unbestimmt war, durch die Beurteilung eines Fachexperten. Abkürzungen: BMI = Body Mass Index; FAS = Full Analysis Set; Min = Minimum; Max = Maximum; P25 = unteres Quartil; P75 = oberes Quartil; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; SD = Standardabweichung; TG = Triglycerid Quelle: CSR Tabelle 14.1.1.2; Tabelle 14.1.2.1, Tabelle 14.1.4.1 [49], Zusatzanalysen 2025 [33] Anmerkung: Die Angaben zur Studienpopulation sind bereits in Tabelle 4-12 des Modul 4 enthalten [23].		

5.1a Nachgereichte Daten im Nachgang zur mündlichen Anhörung

Datum	10.04.2026
Stellungnahme zu	Olezarsen (Tryngolza®)
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am Dienstag, den 07. April 2026, zur Nutzenbewertung von Olezarsen (FCS) wurden verschiedene Punkte angesprochen, zu denen ergänzende Informationen und Analysen erbeten wurden. In der Anhörung hat Sobi zugesagt, zu prüfen, ob entsprechende zusätzliche Auswertungen bereitgestellt werden können. Am 08. April 2026 erfolgte eine schriftliche Konkretisierung der angefragten Punkte durch den G-BA mit der Bitte um Übermittlung der entsprechenden Unterlagen bis Freitag, den 10. April 2026, 12:00 Uhr. Die nachfolgenden Ausführungen und Datenergänzungen wurden auf Basis dieser Rückmeldung des G-BAs zusammengestellt und spiegeln den derzeitigen Stand der verfügbaren Analysen wider. Nachfolgend werden Aspekte zum Datenschnitt und der Nachbeobachtungsdauer, zu exakten Tests für alle Auswertungen, zum Endpunkt PGIS, zur Anzahl jeglicher UE moderaten Schweregrades sowie zur Diät-Compliance konkretisiert.	
Finaler Datenschnitt und Nachbeobachtungsdauer Der finale Datenschnitt stammt vom 30.11.2023. Die Daten zur Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer des finalen Datenschnitts sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Beobachtungsdauer beider Behandlungsarme war vergleichbar.	Das Datum des finalen Datenschnitts wurde für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
Tabelle 12: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie Balance zum finalen Datenschnitt (30.11.2023) <table><tr><th>Studie Balance</th><th>Olezarsen 80 mg (N=22)</th><th>Pooled Placebo (N=23)</th></tr><tr><td>Behandlungsdauer in Tagen</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>323,36 (107,70)</td><td>353,09 (35,86)</td></tr><tr><td>Median (Min; Max)</td><td>364 (28; 400)</td><td>364 (199; 368)</td></tr><tr><td>Beobachtungsdauer in Tagen</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mittelwert (SD)</td><td>352,32 (107,68)</td><td>378,17 (48,16)</td></tr><tr><td>Median (Min; Max)</td><td>371,5 (29; 492)</td><td>366 (200; 455)</td></tr></table> Abkürzungen: Max = Maximum; Min = Minimum, SD = Standardabweichung	Studie Balance	Olezarsen 80 mg (N=22)	Pooled Placebo (N=23)	Behandlungsdauer in Tagen			Mittelwert (SD)	323,36 (107,70)	353,09 (35,86)	Median (Min; Max)	364 (28; 400)	364 (199; 368)	Beobachtungsdauer in Tagen			Mittelwert (SD)	352,32 (107,68)	378,17 (48,16)	Median (Min; Max)	371,5 (29; 492)	366 (200; 455)	
Studie Balance	Olezarsen 80 mg (N=22)	Pooled Placebo (N=23)																				
Behandlungsdauer in Tagen																						
Mittelwert (SD)	323,36 (107,70)	353,09 (35,86)																				
Median (Min; Max)	364 (28; 400)	364 (199; 368)																				
Beobachtungsdauer in Tagen																						
Mittelwert (SD)	352,32 (107,68)	378,17 (48,16)																				
Median (Min; Max)	371,5 (29; 492)	366 (200; 455)																				
Exakte Tests (CSZ-Methode) für alle Auswertungen Die Auswertungen unter Verwendung der CSZ-Methode stellen eine post hoc-Analyse dar, die Sobi nicht vorliegt, und die im vorgegebenen Zeitraum nicht erstellt werden konnte. In der Nutzenbewertung findet sich lediglich auf Seite 31 Zeile 10ff ein Hinweis auf die CSZ-Methode. Diese soll demnach post hoc verwendet werden, wenn das 95 % Konfidenzintervall (KI) und der zugehörige p-Wert zu unterschiedlichen Aussagen führen. Bezogen auf die AP-Ereignisse und die Hospitalisierungen ergibt sich folgendes Bild: Das relative Risiko der AP-Ereignisse und der AP-																						

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assoziierten Hospitalisierungen beträgt in beiden Fällen 0,6834 (95 % KI: [0,4911; 0,9509]), $p = 0,009$. Anhand des Konfidenzintervalls und des p-Werts ergibt sich somit eindeutig ein geringer Zusatznutzen. Einzig bei den jeglichen Hospitalisierungen übersteigt das KI des RR die Zahl 1, während der p-Wert signifikant ist (RR: 0,6639; 95 % KI: [0,4165; 1,0583]; $p = 0,037$). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die im SAP präspezifizierte Analyse zur Ereignisrate pro Patientenjahr einen statistisch signifikanten Effekt mit dem Ausmaß erheblich aufweist (MRR: 0,182; 95 % KI: [0,0460; 0,7198], $p = 0,0152$). Daher zeigt Olezarsen bei dem Endpunkt „jegliche Hospitalisierung“ auch unabhängig von dem RR einen bedeutsamen Zusatznutzen. Darüber hinaus stellen wir in Frage, ob der CSZ-Test im vorliegenden Fall eine adäquate Methode darstellt. Die vom G-BA in der Nutzenbewertung zitierte Quelle hinsichtlich des CSZ-Tests von Martín Andrés und Silva Mato (1994) adressiert nicht die spezifische Fragestellung, weil der Primärvergleich in der Balance Studie stratifiziert ist, die dort untersuchte CSZ-Methode aber für den unstratifizierten Vergleich zweier unabhängiger Proportionen formuliert wurde. Im Gegensatz dazu ist der CMH-Test hingegen ein etablierter biostatistischer Test, der speziell für stratifizierte 2x2 Tabellen entwickelt wurde und direkt adjustierte RR-Schätzer liefert. Aus Sicht von Sobi ist daher der CMH-Test die methodisch angemessene Wahl zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung. Der CSZ-Test kann ergänzend als supportive Analyse oder Sensitivitätsanalyse eingesetzt werden, eignet sich jedoch nicht als Hauptanalyse, da er	Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich auf Basis der Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein positiver Effekt, der anhand des Konfidenzintervalls jedoch nicht statistisch signifikant ist. Daraufhin wurde eine eigene Berechnung mittels exakten Test durchgeführt. Es ergeben sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
lediglich einen Trendnachweis erlaubt und keine adjustierte Bewertung über Strata hinweg ermöglicht.																									
Verschlechterung im PGIS zu Monat 12 Die gewünschten Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Zwischen den Behandlungsarmen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verschlechterung des PGIS-Scores zu Monat 12. Die Rücklaufquote zu Woche 51 war gering. <i>Tabelle 13: Responder-Analyse des PGIS</i> <table><tr><th>Studie Balance - PGIS</th><th>Olezarsen 80 mg (N=22)</th><th>Pooled Placebo (N=23)</th></tr><tr><td>Woche 51</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%)^a</td><td>7 (31,8%)</td><td>14 (60,9%)</td></tr><tr><td>Anzahl Patienten mit Verschlechterung^c – n (%)^c</td><td>0</td><td>1 (7,1%)</td></tr><tr><td>Woche 53</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%)^a</td><td>15 (68,2%)</td><td>18 (78,3%)</td></tr><tr><td>Anzahl Patienten mit Verschlechterung^c – n (%)^b</td><td>3 (20,0%)</td><td>2 (11,1%)</td></tr><tr><td>Woche 53 – RR [95% KI]; p-Wert^d</td><td colspan="2">1,1082 [0,8117; 1,5132]; p = 0,9024</td></tr></table> a: Prozentzahl bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten pro Studienarm N b: Eine Verschlechterung war definiert als eine Veränderung zu Baseline > 0 c: Prozentzahl bezogen auf die Anzahl der Patienten mit CfB-Wert d: Das relative Risiko (RR) und p-Wert (CMH) wurden stratifiziert nach beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem	Studie Balance - PGIS	Olezarsen 80 mg (N=22)	Pooled Placebo (N=23)	Woche 51			Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%) ^a	7 (31,8%)	14 (60,9%)	Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^c – n (%) ^c	0	1 (7,1%)	Woche 53			Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%) ^a	15 (68,2%)	18 (78,3%)	Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^c – n (%) ^b	3 (20,0%)	2 (11,1%)	Woche 53 – RR [95% KI]; p-Wert ^d	1,1082 [0,8117; 1,5132]; p = 0,9024		Für den Endpunkt Verschlechterung der Symptomschwere mittels PGIS zeigt sich nach 12 Monaten Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Nutzenbewertung wurden dabei die Rückläufe zu Woche 53 berücksichtigt.
Studie Balance - PGIS	Olezarsen 80 mg (N=22)	Pooled Placebo (N=23)																							
Woche 51																									
Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%) ^a	7 (31,8%)	14 (60,9%)																							
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^c – n (%) ^c	0	1 (7,1%)																							
Woche 53																									
Anzahl Patienten mit CfB Wert – n (%) ^a	15 (68,2%)	18 (78,3%)																							
Anzahl Patienten mit Verschlechterung ^c – n (%) ^b	3 (20,0%)	2 (11,1%)																							
Woche 53 – RR [95% KI]; p-Wert ^d	1,1082 [0,8117; 1,5132]; p = 0,9024																								

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. Abkürzungen: CfB = Change from Baseline; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko	
Anzahl jeglicher UE moderaten Schweregrades Die Tabelle 10 der schriftlichen Stellungnahme zeigt den höchstmöglichen Schweregrad pro Patienten. Patienten mit mehreren UE werden nur einmalig in der Kategorie ihres höchsten Schweregrades gewertet. Bei 3 Patienten im Placebo-Arm und 1 Patient im Olezarsen 80 mg Arm war das Pankreatitis Ereignis das einzige UE mit dem Schweregrad „schwer“. Werden die Pankreatitis-Ereignisse aus den Analysen zu den jeglichen UE ausgeschlossen, so werden diese Patienten gemäß ihres nächsthöchsten Schweregrades kategorisiert. Dies hat dazu geführt, dass weniger Patienten in der Kategorie „schwer“ vertreten sind, dafür jedoch mehr Patienten in der Kategorie „moderat“. Der Patient des Olezarsen 80 mg Arms, bei dem die Pankreatitis das einzige schwere UE war, hatte als nächsthöchsten Schweregrad „moderat“. Im Olezarsen 80 mg Arm reduziert sich daher die Anzahl an Patienten mit schweren UE von n = 1 auf n = 0 und die Anzahl der Patienten mit max. moderaten UE erhöht sich von n = 8 auf n = 9, wenn Pankreatitis Ereignisse ausgeschlossen werden. Bei 2 Patienten des Placebo-Arms war dies ebenfalls der Fall und die Anzahl der Patienten	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit max. moderaten UE erhöht sich unter Ausschluss der Pankreatitis-Ereignisse von n = 6 auf n = 8. Ein weiterer Patient des Placebo-Arms hatte außer der schweren Pankreatitis kein weiteres UE, daher reduziert sich die Gesamtanzahl der Patienten mit jeglichen UE von n = 22 auf n = 21 in dem Placebo-Arm. Insgesamt reduziert sich daher die Anzahl an Patienten mit schweren UE von n = 9 auf n = 6 im Placebo-Arm (2x Wechsel zur Kategorie „moderat“, 1x keine weiteren UE). Alle weiteren Patienten des Placebo-Arms mit Pankreatitis hatten weitere UE, deren Schweregrad identisch zum Schweregrad des Pankreatitis-Ereignisses war, und daher kam es bei diesen Patienten zu keiner Re-Klassifikation des maximalen Schweregrads unter Ausschluss der Pankreatitis-Ereignisse.	
Angabe zur Diät-Compliance Das Thema der Adhärenz an die Diät- bzw. Ernährungsvorgaben ist sowohl in der Studie als auch im Versorgungsalltag gegeben. Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn der Balance Studie eine Ernährungsberatung, die in regelmäßigen Intervallen während der Studie (alle 4–8 Wochen) wiederholt wurde, um die Relevanz der fettarmen/alkoholfreien Diät zusätzlich zu medikamentösen Therapie zu verdeutlichen. Darüber hinaus waren die Studienteilnehmer angehalten, ein Tagebuch zu führen und täglich Ihre Ernährungsgewohnheiten, insbesondere die Fettaufnahme, festzuhalten. Zum einen waren die Patienten angehalten zu dokumentieren, ob sie gefastet hatten. Zum anderen wurde mittels	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Umsetzung der fettarmen Diät in der Studie Balance.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
der Frage „Wie würden Sie Ihre Fettaufnahme in den letzten 24 Stunden beschreiben?“ die tatsächliche Diät-Compliance erhoben. Es standen folgende Antwortmöglichkeiten zur Auswahl: • „Ich habe weniger als 10 g Fett gegessen“ • „Ich habe 10–20 g Fett gegessen“ • „Ich habe mehr als 20 g Fett gegessen“ Angaben zur Anzahl an Patienten, welche die Diät-Vorgaben einhielten, liegen zum momentanen Zeitpunkt nicht vor. Jedoch liegen Daten zu Diät-Compliance vor, die folgendermaßen definiert ist: • Der Patient hat vollständig gefastet und keine Nahrung zu sich genommen oder • Der Patient hat weniger als 10 g Fett gegessen oder • Der Patient hat 10–20 g Fett gegessen Die mediane Compliance lag in der Balance Studie im Olezarsen 80 mg Arm bei 94,51 % und im Placebo-Arm bei 90,01 % (vgl. Tabelle 3). Die 25. Perzentile lag in beiden Armen bei rund 70 %, was im Umkehrschluss bedeutet, dass 75 % der Patienten in der Studie eine Compliance oberhalb von 70 % aufwiesen. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt, wodurch von einer hohen Vergleichbarkeit der Studienarme ausgegangen werden kann. <i>Tabelle 14: Diät-Compliance Rate (Observed Cases)</i> <table><tr><th>Studie Balance Diät Compliance</th><th>Olezarsen (N=22)</th><th>Placebo (N=23)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Studie Balance Diät Compliance	Olezarsen (N=22)	Placebo (N=23)				
Studie Balance Diät Compliance	Olezarsen (N=22)	Placebo (N=23)					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Compliance-Rate^a				
Median (P25, P75)	94,51% (69,99%; 97,69%)	90,01% (69,51%; 97,89%)		
a: Anzahl Tagebucheinträge mit Compliance ^b in Relation zur Anzahl Tagebucheinträge				
b: Compliance wurde definiert als:				
• Der Patient hat vollständig gefastet und keine Nahrung zu sich genommen oder • Der Patient hat weniger als 10 g Fett gegessen oder • Der Patient hat 10–20 g Fett gegessen				
Es wurden diejenigen Tagebucheinträge mit einer Angabe ausgewertet (observed cases). Es fand keine Imputation fehlender Werte statt. Abkürzungen: P25 = 25. Perzentile; P75 = 75. Perzentile				
Angeichts der regelmäßigen Erinnerung und Auffrischung der Diätempfehlungen im Rahmen der Ernährungsberatung und der täglichen Auseinandersetzung mit dem Thema Diät durch das Tagebuch kann davon ausgegangen werden, dass bestmögliche Rahmenbedingungen geschaffen wurden, um die diätischen Vorgaben umzusetzen und einzuhalten. Unterschiede zwischen den Studienarmen sind nicht zu beobachten. Auch in der klinischen Praxis muss davon ausgegangen werden, dass eine Adhärenz von 100 % nicht garantiert werden kann. Die Studienbedingungen entsprechen daher dem Versorgungskontext. Es kann somit nicht von einer möglichen Verzerrung ausgegangen werden.				

5.2 Stellungnahme der D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Datum	20.Mar.2026
Stellungnahme zu	zur Nutzenbewertung von Olezarsen
Stellungnahme von	<u>D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen</u> <i>Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland (federführend)</i> <i>Prof. Dr. med. Ioanna Gouni-Berthold</i> <i>Prof. Dr. med. Gerald Klose</i> <i>Frau Dr. med. Julia Brandts</i> <i>Prof. Dr. med. Ulrich Laufs</i> <i>Prof. Dr. med. Ulrike Schatz</i> <u>Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga</u> <i>Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner</i> <i>Frau Dr. med. Anja Vogt</i> <u>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</u> <i>Hon.-Prof. Dr. med. Martin Merkel</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Klinische Bedeutung des familiären Chylomikronämie-Syndroms Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS) bzw. nach früherer Klassifikation die Hyperlipoproteinämie (HLP) Typ-1 nach Fredrickson ist mit einer Prävalenz von 1: 100.000-300.000 selten [1]. Es ist eine genetische Erkrankung, die durch den Funktionsverlust von Proteinen bedingt ist, die im Wesentlichen in den Abbau von Triglyzeriden bzw. bei der Regulation der Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) involviert sind. Dies sind vor allem die LPL selbst, wie aber auch weitere regulatorische Proteine, wie Apolipoprotein A-V, Apolipoprotein C-II, Lipase Maturation Faktor 1 (LMF1) und Glycosylphosphatidinositol-anchored High-density Lipoprotein Binding Protein 1 (GPIHBP1). FCS ist eine monogenetische Erkrankung und wird durch einen Funktionsverlust bzw. genetischen Varianten in den Genen für die o.a. Proteinen bedingt, wobei beide Allele (bi-allel) betroffen sein müssen. Eine schwere Hypertriglyzeridämie, definiert durch Triglyzerid (TG)-Spiegel im Plasma und nüchternem Zustand von >10 mmol/L (885 mg/dL), ist typisch. Häufig sind die TG-Spiegel beim FCS noch deutlich höher (> 2000 mg/dL), welches das Risiko für eine Pankreatitis noch deutlich erhöht. Die klinisch wichtigste Komplikation eines Patienten mit FCS ist daher die Pankreatitis mit einem Lebenszeitrisiko der Betroffenen von 60-90%. Eine akute Pankreatitis ist ein meist plötzlich auftretendes sehr schmerzhaftes Ereignis, das potenziell lebensbedrohlich ist. In einer Kohorte von 10 589 Patienten mit akuter Pankreatitis in Wales betrug die	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
60-Tage-Mortalität 6,4 % [2]; insgesamt liegt die Mortalität bei etwa 7,5–9 % und steigt bei schweren Verläufen auf bis zu 30 % [3]. Die S3-Leitlinie Pankreatitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) vom September 2021 formuliert Folgendes (kursiv) [4]: <i>„Die folgenden Empfehlungen definieren die klinischen Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis in Übereinstimmung mit internationalem Standard... Die Diagnose einer akuten Pankreatitis kann gestellt werden, wenn mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen:</i> <i>(1) Typische Abdominalschmerzen (akut beginnende, anhaltende Oberbauchschmerzen, oft mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken);</i> <i>(2) Erhöhung der Serum-Lipase auf mindestens das Dreifache der oberen Norm;</i> <i>(3) charakteristische bildmorphologische Befunde.“</i> <i>In diesem Zusammenhang positioniert die Leitlinie die Bedeutung erhöhter Triglyzeridspiegel wie folgt: „Hypertriglyceridämie ist mit einem erhöhten Risiko für eine akute Pankreatitis vergesellschaftet. Evidenzlevel 1, starker Konsens</i> <i>...Ca. 10% der akuten Pankreatitiden sind mit einer Hypertriglyceridämie vergesellschaftet. Ätiologisch diskutiert wird eine Erhöhung der Blutviskosität mit lokaler Ischämie, alternativ auch eine direkte Toxizität der freien Fettsäuren, wie im Tiermodell belegt.... Nach der Atlanta-Klassifikation ist für die Diagnose einer Triglycerid-induzierten akuten</i>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Pankreatitis ein Serum-Triglycerid-Spiegel von mindestens 1000mg/dL erforderlich.“</i> Da die Aktivität der LPL bei der genetischen Erkrankung beeinträchtigt ist, wirken bisher übliche Medikamente, wie z.B. Fibrate oder Omega-3-Fettsäuren, nicht oder nur sehr geringfügig.	
Bedeutung von Olezarsen als neues therapeutisches Molekül Die Hemmung von Apolipoprotein C-III ist ein neues Therapiekonzept, um effektiv Triglyzeride zu senken. Apo C-III hemmt und verzögert den Abbau der Triglyzeride durch die LPL. Die Hemmung von Apo CIII führt sowohl zu einer Erhöhung der residualen Aktivität der LPL, die Triglyzeride in der Blutzirkulation abbaut, als auch zur Förderung der rezeptorvermittelten Clearance von Restpartikeln und zur Unterdrückung der Produktion von TG-reichen Lipoproteinen, wodurch die Triglyzeridkonzentration deutlich sinkt. Dies ist durch bisherige medikamentöse Maßnahmen wie z.B. Fibrate, Omega-3-Fettsäuren oder auch Orlistat nicht zu erreichen. Olezarsen hemmt leberselektiv die ApoCIII-Synthese und führt bei Patienten mit genetisch gesichertem FCS zu einer bis zu 45%igen Reduktion der Triglyzeride. Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie, die primär nicht allein genetisch bedingt ist, sogar bis zu 73%. Die Studie, die bei Patienten mit genetisch gesicherter FCS durchgeführt wurde, die sogenannte Balance-Studie, ist für die Nutzenbewertung	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevant und wird im Folgenden kurz vorgestellt und in einen klinischen Kontext gesetzt.	
Klinische Einschätzung der sogenannten Balance-Studie Die Balance-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der Patienten mit genetisch nachgewiesenem familiärem Chylomikronämie-Syndrom über einen Zeitraum von 49 Wochen alle vier Wochen subkutan entweder 80 mg oder 50 mg Olezarsen oder ein Placebo erhielten. Es gab zwei primäre Endpunkte: 1. Unterschied zwischen der 80-mg-Olezarsen-Gruppe und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der prozentualen Veränderung des Nüchtern-Triglyceridspiegels vom Ausgangswert bis zum 6. Monat und 2. den Unterschied zwischen der 50-mg-Olezarsen-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die mittlere prozentuale Veränderung des Apolipoprotein-C-III-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert sowie eine unabhängig beurteilte Episode einer akuten Pankreatitis. 66 Patienten wurden randomisiert (22 in der 80-mg-Olezarsen-Gruppe, 21 in der 50-mg-Olezarsen-Gruppe und 23 in der Placebo-Gruppe). Zu Studienbeginn betrug der mittlere ($\pm$SD) Triglyceridspiegel bei den Patienten 2630 ± 1315 mg/dL, und 71 % hatten in den vorangegangenen 10 Jahren eine akute Pankreatitis in der Anamnese. Die Triglyceridwerte waren nach 6 Monaten unter der 80-mg-Dosis Olezarsen im Vergleich zu Placebo signifikant gesunken ($-43,5$ Prozentpunkte; 95 %-	Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie Balance vor, in der die subkutane Gabe von Olezarsen gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit FCS über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung und bei der Symptomatik zeigen sich zu Monat 12 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ handelt es sich um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wird. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Konfidenzintervall [KI], –69,1 bis –17,9; $P < 0,001$), jedoch nicht bei der 50-mg-Dosis (–22,4 Prozentpunkte; 95 % KI, –47,2 bis 2,5; $P = 0,08$). Der Unterschied in der mittleren prozentualen Veränderung des Apolipoprotein-C-III-Spiegels vom Ausgangswert bis zum 6. Monat betrug in der 80-mg-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe –73,7 Prozentpunkte (95 % KI, –94,6 bis –52,8) und in der 50-mg-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe –65,5 Prozentpunkte (95 % KI, –82,6 bis –48,3). Bis zur 53. Woche traten in der Placebo-Gruppe 11 Episoden akuter Pankreatitis auf, in jeder Olezarsen-Gruppe jeweils 1 Episode. Zusätzlich wurden im Studienprotokoll Hospitalisierungen, Notaufnahmenbesuche sowie stationäre Behandlungstage als explorative Endpunkte beschrieben. In den vorliegenden Auswertungen zeigte sich, dass 3 von 22 Patienten unter Olezarsen und 9 von 23 Patienten unter Placebo mindestens eine Hospitalisierung aufwiesen Demzufolge ist Olezarsen ein Medikament, das bei einer Dosierung von 80 mg die Triglyzeride bei FCS relevant senken kann. Diese Senkung ging mit einer fast 90% Reduktion der Pankreatitis-Ereignisse einher (1 versus 11).	Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen kann vorliegend nicht ausgeschlossen werden, dass neben Pankreatitis-Ereignissen noch weitere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung in den Auswertungen erfasst wurden. Bei den schweren UE (ohne Pankreatitis-Ereignisse) zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede für die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotential der Studie Balance wird insbesondere aufgrund des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung in Verbindung mit einer geringen Studienpopulation als unklar eingeschätzt. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Umsetzung der fettarmen Diät in der Studie Balance. In der Gesamtschau wird für Olezarsen zur Behandlung von Erwachsenen mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) auf Basis des gezeigten Vorteils im Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung der Bewertung des G-BA Die Nutzenbewertung des G-BA vom 2. März 2026 hatte folgende Punkte zum Inhalt: • Nüchtern-Triglyzerid-Werte wurden nicht als patientenrelevant eingeschätzt. • Endpunkt einer akuten Pankreatitis wurden als patientenrelevant gesehen, aber es gab kritische Punkte zur Operationalisierung. • Hospitalisierung wurde bei der Nutzenbewertung nicht herangezogen. • Eine Bewertung des Ausmaßes eines Nutzens insbesondere zur Sicherheit (inkl. Pankreatitis) „scheinen durch Aspekte der Morbidität getrieben. Die Effekte werden daher als nicht bewertbar eingestuft.“ (Zitat von Seite 55 der Bewertung)	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 13-14	Anmerkung: Nüchtern-Triglyzerid-Werte wurden nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt Hohe Nüchtern-Triglyzeride sind zwar ein Laborwert, aber sie sind ausschlaggebend für das Krankheitsbild FCS. Die Triglyzeridkonzentration korreliert mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis [5]. Da bisher keine Medikamente zur Verfügung standen, die bei diesem Krankheitsbild auch belegen konnten, dass eine Senkung der Triglyzeride mit der Reduktion eines Risikos für eine Pankreatitis einhergeht, konnte in der Tat der Laborwert von Nüchtern-Triglyzeride bisher nicht als Hinweis für Pankreatitis-Risiko bei dieser Patientengruppe validiert werden. Dieses Argument wird durch die Balance-Studie erstmals durch eine randomisierte, placebokontrollierte Untersuchung in Frage gestellt, da sie zeigt, dass eine deutliche Senkung der Triglyzeridwerte mit einer signifikanten Reduktion des Pankreatitisrisikos einhergeht. Für Volanesorsen gab es bereits Hinweise in eine ähnliche Richtung [6], jedoch auf einer weniger robusten Evidenzbasis. Vorgeschlagene Änderung:	Die Triglyzeridwerte im Blut sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Therapeutisches Ziel bei der Behandlung der FCS ist die Reduzierung der Triglyzeridwerte im Blut, um u. a. das Risiko einer akuten Pankreatitis zu reduzieren. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit FCS jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt und es liegt nur limitierte Evidenz für symptomrelevante Grenzwerte der Triglyzeridwerte im Blut vor. Für den primären Endpunkt der Studie Balance „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus unserer medizinischen Sicht sind erhöhte Triglyzeride und deren deutliche Senkung als patientenrelevant bei der FCS zu bewerten.	
Seite 14-15	Anmerkung: Der Endpunkt akute Pankreatitis wurde als patientenrelevant gesehen, aber es gab kritische Punkte zur Operationalisierung Die Definition der akuten Pankreatitis ist in internationaler Anlehnung auch entsprechend der o.a. zitierten S3-Leitlinie (sogenannten Atlanta-Kriterien) der DGVS erfolgt. Die Operationalisierung wurde entsprechend den Ausführungen auf Seite 23 des Studien-Appendix festgelegt (Zitat kursiv): <i>„All patients were given an instruction card required to be presented to the treating physician if a suspected case of pancreatitis occurred. The card explained that the patient was in a clinical trial and that serum lipase and/or amylase levels should be measured in order to adjudicate the event based on Atlanta classification. If serum lipase and/or amylase activity was less than 3 × ULN, imaging, preferably contrast-enhanced computed tomography, was considered to confirm the diagnosis of acute pancreatitis per the Atlanta criteria. All adverse events and serious adverse events occurring during the</i>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Akute Pankreatitiden wurden in der Studie Balance durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee („Acute Pancreatitis Adjudication Committee“, PAC) auf Basis präspezifizierter Kriterien bestätigt. Als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis wurde eine „dokumentierte Pankreatitis“ auf Basis der modifizierten Atlanta-Diagnosekriterien für akute Pankreatitiden gewertet, sowie eine „wahrscheinliche Pankreatitis“ bzw. eine „mögliche Pankreatitis“ auf Basis abweichender Kriterien. In der Studie Balance traten unter Olezarsen nach 12 Monaten statistisch signifikant weniger bestätigte akute Pankreatitiden im Vergleich zu Placebo auf.

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>study that were consistent with an event of acute pancreatitis were adjudicated by a blinded, independent committee according to the Atlanta classification of acute pancreatitis and as outlined in the Acute Pancreatitis Adjudication Committee (PAC) charter”.</i> Das Komitee zur Bewertung einer akuten Pankreatitis bestand aus drei namenhaften und international angesehenen Gastroenterologen aus Holland (Rotterdam), Frankreich (Clichy) und England (London). Vorgeschlagene Änderung: Wir sehen die Definition einer Pankreatitis in der Balance-Studie nach den auch bei uns landesüblichen klinischen Diagnosekriterien erfolgt. Damit ist die Studie ohne Einschränkung auf Deutschland übertragbar.	
Seite 16-17	Anmerkung: <i>Hospitalisierung wurde bei der Nutzenbewertung nicht herangezogen</i> Die Operationalisierung der Hospitalisierungen basiert auf präspezifizierten Endpunkten im Studienprotokoll	Krankenhausaufenthalte wurden während der Studie Balance über folgende präspezifizierte Endpunkte erfasst: Hospitalisierungen jeglicher Ursache (Gesamthospitalisierung), Besuche in der Notaufnahme und die Anzahl der stationären Tage. Darüber hinaus wurden AP-assoziierte Hospitalisierungen ausgewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Krankenhausaufenthalte jeglicher Ursache, Notaufnahmebesuche und stationäre Behandlungstage), die als Ereignisraten pro Patientenjahr analysiert wurden. Diese Form der Erhebung entspricht etablierten Standards in klinischen Studien und der Versorgungsforschung. Die im Verlauf der Protokollamendments angepasste Definition hinsichtlich einer Mindestaufenthaltsdauer (z. B. 24 Stunden) hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Erfassung klinisch relevanter Ereignisse. Eine Hospitalisierung ist per Definition als stationäre Aufnahme zu verstehen und betrug im vorliegenden Kontext im Mittel ca. zwei Tage. Die primär Pankreatitis-assoziierten Kriterien wurden erfüllt, oder anderweitig galt die Hospitalisierung als nicht damit verbunden. Damit wurde die „Hospitalisierung“ nach gut definierten Kriterien operationalisiert. Vorgeschlagene Änderung: Aus unserer medizinischen Sicht muss die Hospitalisierung zur Bewertung des Nutzens herangezogen werden.	Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich der Endpunkt Gesamthospitalisierung herangezogen. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung zeigt sich auf Basis der Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein positiver Effekt, der anhand des Konfidenzintervalls jedoch nicht statistisch signifikant ist. Daraufhin wurde eine eigene Berechnung mittels exakten Test durchgeführt. Es ergeben sich für den Endpunkt Gesamthospitalisierung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Als AP-assoziierte Hospitalisierungen wurden alle Hospitalisierungen gewertet, die aufgrund einer bestätigten akuten Pankreatitis stattfanden. Aufgrund der Überschneidung in der Operationalisierung mit dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“, für dessen Attestierung durch das PAC auch eine Hospitalisierung erforderlich war, wird vorliegend von einer Doppelerfassung der in der Studie Balance aufgetretenen akuten Pankreatitiden ausgegangen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund AP vorliegend nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 54-55	Anmerkung: Eine Bewertung des Ausmaßes eines Nutzens insbesondere zur Sicherheit (inkl. Pankreatitis) „scheinen durch Aspekte der Morbidität getrieben. Die Effekte werden daher als nicht bewertbar eingestuft.“ (Zitat von Seite 55 der Bewertung) Nach den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG in der Version 8.0 vom 19.12.2025, sind folgende Kriterien von Bedeutung für die Bewertung: Seite 44 (Zitat kursiv):...„Mit dem Begriff Nutzen werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff Schaden kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (s. u.) bezeichnet. Kausal begründet meint in diesem Zusammenhang, dass ausreichend Sicherheit besteht, dass beobachtete Effekte allein auf die zu prüfende Intervention zurückgeführt werden können... Sofern ein Vergleich nicht explizit genannt ist, beziehen sich die Begriffe Nutzen und Schaden auf einen Vergleich mit Placebo (oder einer andersartigen Scheinintervention) oder keiner Behandlung...eine Bewertung der Beeinflussung insbesondere folgender patientenrelevanter	Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie Balance, in der die subkutane Gabe von Olezarsen gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit FCS über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung und bei der Symptomatik, erhoben über die Fragebögen FCS-SIS und PGIS, zeigen sich zu Monat 12 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ handelt es sich um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wird. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten. In der Gesamtschau der Morbiditätsendpunkte wird auf Basis des

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben:</i> 1) Mortalität, 2) Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), 3) gesundheitsbezogene Lebensqualität.“ Vorgeschlagene Änderung: In diesem Sinne sehen wir aus medizinischen Gründen und ärztlicher Sicht eine Senkung der Triglyzeride, die mit einer Reduktion der Pankreatitis einhergeht, als einen deutlich positiven Effekt auf die Morbidität an und, basierend auf klinischer Erfahrung, potenziell auch auf die Mortalität, wobei Letzteres in dieser Studie erwartungsgemäß nicht nachweisbar war.	positiven Effektes im Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein Vorteil für Olezarsen im Vergleich zu Placebo festgestellt, der im Ausmaß als gering gewertet wird. Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben über die Fragebögen FCS-Impact und PROMIS-29 ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich bei den schweren UE und bei dem SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Olezarsen gegenüber Placebo. Auf Basis von nachgereichten Daten, bei denen die Pankreatitis-Ereignisse nicht mit eingehen, zeigt sich bei den schweren UE weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil von Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammengefasst kann vorliegend nicht ausgeschlossen werden, dass weitere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung neben den Pankreatitis-Ereignissen in den Auswertungen zur Sicherheit enthalten sind. Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede für die Nutzenbewertung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liegt ein Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität im für diese Erkrankung zentralen Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ vor. Insgesamt stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Olezarsen zur Behandlung von Erwachsenen mit FCS auf Basis der Ergebnisse der Studie Balance als gering ein.
	Zusammenfassung und Vorschlag für ein Ausmaß des Nutzens von Olezarsen In der Balance-Studie ist mit einem neuen therapeutischen Molekül (Olezarsen) bei der Indikation FCS gezeigt worden, dass Olezarsen in einer Dosierung von 80 mg die TG signifikant sowie drastisch senkt und dies mit einer fast 90%igen Senkung der Inzidenz einer akuten Pankreatitis über einen Zeitraum von nur einem Jahr einhergeht. Damit ergibt sich für uns eine Beurteilbarkeit des Nutzens. Die Studienlage ist mit einer sehr guten Studie zumindest als ein „Hinweis“ nach den Kriterien des IQWiG zu werten. Der Nutzen entspricht einer deutlichen Reduktion der Morbidität, eines potenziell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes. Daher kommen wir zu der Beurteilung und	Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Stellungnehmer: D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) – Lipid-Liga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Für 80 mg Olesarsen bei Patienten mit genetisch gesicherten FCS ist unsere Bewertung Hinweis für einen beträchtlichen Nutzen.	

Literaturverzeichnis

1. Hegele RA: **Approach to the Adult Patient with Chylomicronemia.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2025, **111**(3):845-859.
2. Roberts SE, Thorne K, Evans PA, Akbari A, Samuel DG, Williams JG: **Mortality following acute pancreatitis: social deprivation, hospital size and time of admission: record linkage study.** *BMC Gastroenterol* 2014, **14**:153.
3. Johnson CD, Abu-Hilal M: **Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis.** *Gut* 2004, **53**(9):1340-1344.
4. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H, Neesse A, Meining A, Seufferlein TW, Rosendahl J: **S3-leitlinie pankreatitis–leitlinie der deutschen gesellschaft für gastroenterologie, verdauungs-und stoffwechselkrankheiten (DGVS)–september 2021–AWMF registernummer 021-003.** *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2022, **60**(03):419-521.
5. Lu J, Wang Z, Mei W, Peng K, Zhang L, Wang G, Xu K, Wang Z, Peng Y, Lu Z *et al*: **A systematic review of the epidemiology and risk factors for severity and recurrence of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis.** *BMC Gastroenterology* 2025, **25**(1):374.
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, Yang Q, Hughes SG, Geary RS, Arca M *et al*: **Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome.** *New England Journal of Medicine* 2019, **381**(6):531-542.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2026
Stellungnahme zu	Olezarsen (Tryngolza)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Olezarsen (Tryngolza) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Olezarsen ist zugelassen bei erwachsenen Patient:innen ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS). Der G-BA stellt die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie dar. Dabei zeigen sich positive Effekte bei der bestätigten akuten Pankreatitis. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Nüchtern-Triglyzeridwert, Krankenhausaufenthalte und PGIS nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tryngolza mit dem Wirkstoff Olezarsen. Tryngolza wurde als Orphan Drug zugelassen und ist ergänzend zu einer Diät indiziert zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms bei Erwachsenen. Die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie Balance vor, in der die subkutane Gabe von Olezarsen gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit FCS über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht wurde. In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bei dem Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamthospitalisierung und bei der Symptomatik zeigen sich zu Monat 12 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ handelt es sich um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wird. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten. Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen kann vorliegend nicht ausgeschlossen werden, dass neben Pankreatitis-Ereignissen noch weitere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung in den Auswertungen erfasst wurden. Bei den schweren UE (ohne Pankreatitis-Ereignisse) zeigt sich ein statistisch signifikant geringerer Schaden unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung aller Endpunkte in der

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kategorie Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede für die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotential der Studie Balance wird insbesondere aufgrund des gestaffelten Vorgehens bei der Randomisierung in Verbindung mit einer geringen Studienpopulation als unklar eingeschätzt. Darüber hinaus verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Umsetzung der fettarmen Diät in der Studie Balance. In der Gesamtschau wird für Olezarsen zur Behandlung von Erwachsenen mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) auf Basis des gezeigten Vorteils im Endpunkt „bestätigte akute Pankreatitis“ ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Datum	23.03.2026
Stellungnahme zu	Olezarsen (Tryngolza®) Vorgangsnummer: 2025-12-01-D-1278
Stellungnahme von	Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited One Spencer Dock, North Wall Quay, Dublin 1, D01 X9R7, Ireland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arrowhead Pharmaceuticals sieht die Notwendigkeit innovativer Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS). FCS ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch stark erhöhte Triglyzeridspiegel gekennzeichnet ist und mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden sein kann. Besonders relevant sind wiederkehrende Episoden akuter Pankreatitis, die häufig zu Hospitalisierungen, intensiver medizinischer Behandlung und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA – Seite 6, Zeilen 1–4 und ff.	Anmerkung: Indikation und Studienergebnisse Der G-BA beschreibt die zugelassene Indikation wie folgt: „Bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS).“ Diese Beschreibung entspricht der Fachinformation und ist konsistent mit der Zulassung. Darüber hinaus wird in der Nutzenbewertung ausgeführt, dass die Bewertung auf der Phase-III-Studie Balance (ISIS-678354-CS3) basiert, einer randomisierten, doppelblinden Studie bei Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS. FCS ist eine genetisch heterogene Erkrankung, die durch Mutationen in mehreren Genen verursacht werden kann. Unterschiedliche Studien können unterschiedliche Definitionen und Einschlusskriterien verwenden, insbesondere im Hinblick auf: • diagnostische und genetische Nachweisverfahren • Triglyzeridgrenzwerte	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Definition einer Pankreatitis. Dies kann zu einer gewissen Variabilität der eingeschlossenen Studienpopulation führen und sollte auch bei der Bewertung der Ergebnisse und deren Übertragbarkeit berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Geeignete Berücksichtigung.	
G-BA – Seiten 12 ff. S. 53 ff.	Anmerkung: Endpunkte Der primäre Endpunkt der Balance-Studie ist die prozentuale Veränderung des Nüchtern-Triglyzeridwertes. Der G-BA bewertet diesen Endpunkt wie folgt: „Der primäre Endpunkt „Nüchtern-Triglyzeridwert“ wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt, jedoch als klinisch relevanter Parameter ergänzend dargestellt.“ Diese Einschätzung ist grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass extrem erhöhte Triglyzeridspiegel ein zentrales pathophysiologisches Merkmal des FCS darstellen und nicht nur mit einem erhöhten Risiko für akute Pankreatitis, sondern auch	Die Triglyzeridwerte im Blut sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Therapeutisches Ziel bei der Behandlung der FCS ist die Reduzierung

Stellungnehmer: Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weiteren Folgen wie schweren abdominellen Schmerzen assoziiert sind. Eine Senkung unter einen relevanten Schwellenwert, beispielsweise als Responderanalysen unter 880 mg/dL (10 mmol/L), ist insofern bedeutsam. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht des Stellungnehmers sollte daher eine nachhaltige Senkung extrem erhöhter Triglyzeridwerte nicht nur ergänzend berücksichtigt werden, sondern als relevanter Endpunkt.	der Triglyzeridwerte im Blut, um u. a. das Risiko einer akuten Pankreatitis zu reduzieren. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit FCS jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt und es liegt nur limitierte Evidenz für symptomrelevante Grenzwerte der Triglyzeridwerte im Blut vor. Für den primären Endpunkt der Studie Balance „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten.
IQWiG-Bericht S. 4 ff.	Anmerkung: Patientenzahlen Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die Prävalenz des FCS auf 1–2 Patientinnen und Patienten pro 1 Million Einwohner. Unter Berücksichtigung der deutschen Bevölkerung und des GKV-Versichertenanteils ergibt sich daraus eine geschätzte Zielpopulation von 63 bis 126 Patientinnen und Patienten in der GKV. Der IQWiG-Bericht stellt fest, dass dieses Vorgehen grundsätzlich nachvollziehbar ist, weist jedoch darauf hin, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine gewisse Unsicherheit besteht.	

Stellungnehmer: Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die noch nicht sehr lange bekannt ist. Das sollte berücksichtigt werden und begründet, dass relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Patientenzahl bestehen.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die angegebene Spanne von circa 60 bis 130 Patientinnen und Patienten ist plausibel, jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten mit Unsicherheit behaftet.

Literaturverzeichnis

-entfällt-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olezarsen

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. April 2026

von 12:17 Uhr bis 12:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Dr. Lehle

Herr Dr. Mechelke

Frau Dr. Dippel

Frau Groetsch

Angemeldete Teilnehmende der **D•A•CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf Erkrankungen**:

Frau Dr. Brandts

Herr Prof. Dr. Klose

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Merkel

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL)**:

Frau Dr. Vogt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited**:

Frau Hoedl-Ott

Herr Prof. Dr. Neubauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 12:17 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie bitte, wir sind 17 Minuten zu spät, aber die Anhörungen vorher haben länger gedauert. Wir beschäftigen uns jetzt mit Olezarsen, ein Orphan, Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 20. Februar dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pU Swedish Orphan Biovitrum, der DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie und der Lipid-Liga und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, von Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited als weiteren pharmazeutischen Unternehmer sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Frau Dr. Lehle, Herr Dr. Mechelke, Frau Dr. Dippel und Frau Groetsch, für die DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen Frau Dr. Brandts und Herr Professor Dr. Klose – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Merkel und Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Lipidologie Frau Dr. Vogt, für Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited Fr. Hoedl-Ott und Herr Professor Dr. Neubauer sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des Sobi-Teams für die heutige Anhörung beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Dafür werde ich direkt an meine Kollegen übergeben. Frau Anne Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Hallo, guten Tag, mein Name ist Anne Groetsch, und ich bin Market Access Managerin und für die Dossiererstellung verantwortlich.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Frau Dr. Anna Lehle, bitte.

Frau Dr. Lehle (Swedish Orphan Biovitrum): Guten Tag, mein Name ist Dr. Anna Lehle, und ich bin Senior Medical Advisor bei Sobi.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Frau Dr. Michaela Dippel, bitte.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Hallo, mein Name ist Michaela Dippel, und ich bin auch für die Medizin bei Sobi zuständig.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Mein Name ist Matthias Mechelke. Ich verantworte bei Sobi den Bereich der Nutzenbewertung. Zu Beginn möchte ich kurz auf Sobi eingehen: Wie der Name Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, beinhaltet, liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Medikamenten für seltene oder sehr seltene Erkrankungen. Genau um eine solche sehr seltene Erkrankung, nämlich das Familiäre Chylomikronämie-Syndrom, kurz FCS, geht es heute.

FCS ist eine schwerwiegende genetisch bedingte Störung des Stoffwechsels. Ursache ist eine stark eingeschränkte oder vollständig fehlende Aktivität der Lipoproteinlipase, ein Enzym, das für den Abbau von Chylomikronen, also triglyceridreichen Lipoproteinen, verantwortlich ist. Die Folge der Störung ist eine massive Anreicherung dieser Lipoproteine im Blutplasma. Das führt zu extrem hohen Triglycerid-Werten, häufig weit über 1.000 Milligramm pro Deziliter – im Vergleich zu lediglich unter 150 Milligramm pro Deziliter bei einer gesunden Person.

Diese extremen Triglycerid-Konzentrationen führen zu einem sehr stark erhöhten Risiko für akute Pankreatitiden, die wiederholt auftreten können. Akute Pankreatitiden führen bei Patienten zu starken abdominellen Schmerzen, die meist über mehrere Tage hinweg stationär behandelt werden müssen, teilweise auf der Intensivstation. Jede akute Pankreatitis stellt für den Patienten dabei eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Die Mortalitätsrate bei akuter Pankreatitis liegt durchschnittlich bei 8 Prozent und führt zu einem insgesamt dreifach höheren Mortalitätsrisiko für einen FCS-Patienten im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Die Krankenhausaufenthalte sind für die Betroffenen nicht nur körperlich belastend, sondern auch psychisch sehr einschneidend. Sie unterbrechen das tägliche Leben abrupt, führen zu Arbeitsausfällen und hinterlassen oft eine anhaltende Angst vor dem nächsten Schub.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der FCS sind bislang sehr begrenzt. Neben einer extrem fettarmen und kohlenhydratreduzierten Diät, die für die Betroffenen eine erhebliche Alltagsbelastung darstellt, steht derzeit lediglich ein zugelassener Wirkstoff zur Verfügung: Volanesorsen. Mit Olezarsen liegt nun eine gezielte Weiterentwicklung dieses Moleküls mit einem zusätzlichen triantennäres N-Acetyl-D-Galactosamin ovalent konjugiert vor. Dieser sogenannte Leberanker führt zu einer gezielteren Aufnahme des Wirkstoffs in die Leberzelle und ermöglicht dadurch eine niedrigere und seltenere Dosierung, was zu einem verbesserten Sicherheitsprofil führt.

In der Zulassungsstudie wurde eindrücklich gezeigt, dass unter der Behandlung mit Olezarsen im Vergleich zu Placebo die Krankheitskontrolle grundlegend und anhaltend verbessert wird. So wurden die nüchternen Triglycerid-Werte nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten signifikant und klinisch relevant gesenkt. Diese erhebliche Verbesserung der Triglyceridwertkontrolle führt zu statistisch signifikanten Vorteilen bei zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten, welche jede für sich einen Zusatznutzen rechtfertigen, insbesondere eine Reduktion der Anzahl an Patienten mit Pankreatitis-Ereignissen, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Pankreatitis-Ereignisses, seltenere Hospitalisierung sowie seltenere Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung, abgerundet durch statistisch signifikante Vorteile bei den Sicherheitsendpunkten.

Aus unserer Sicht sind alle diese Endpunkte für die Quantifizierung des Zusatznutzens heranzuziehen. In der Nutzenbewertung des G-BA wurden Fragen zur Operationalisierung, Validität und Übertragbarkeit der einzelnen Endpunkte auf den deutschen Versorgungskontext gestellt, insbesondere der Bewertung der Pankreatitis-Ereignisse und Hospitalisierung.

Im Rahmen der Stellungnahme sind wir transparent und im Detail auf diese Punkte eingegangen. Bei den für die Beurteilung eines Pankreatitis-Ereignisses herangezogenen modifizierten Atlanta-Kriterien handelt es sich gemäß gültiger S3-Leitlinie der DGVS um einen in Deutschland etablierten diagnostischen Standard. Weiterhin wurde die Bewertung im Rahmen eines unabhängigen Komitees durch jeweils zwei unabhängige Mitglieder anhand spezifizierter Kriterien beurteilt.

Kurz zur Hospitalisierung, weil es auch hier Fragen gab: Die minimale Dauer der Hospitalisierung betrug je nach Studienarm zwei bis drei Tage, sodass es sich auch hier stets um stationäre Aufenthalte handeln musste. Aus unserer Sicht sind somit die vom G-BA adressierten Unklarheiten ausgeräumt und die dargestellten Endpunkte zu Pankreatitiden und Hospitalisierung als methodisch valide und mit sehr hoher Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Wir plädieren daher für die Anerkennung dieser

Endpunkte und somit die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Olezarsen in der Indikation FCS.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich danke Ihnen herzlich für die Gelegenheit, unsere zentralen Punkte zu Beginn dieser Anhörung vorlegen zu dürfen. Wir stehen nun gerne für Ihre Rückfragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mechelke, für diese Einführung. – Ich beginne mit den Klinikern. Sie haben in Ihrer Stellungnahme deutlich auf die Relevanz der Triglycerid-Werte im Hinblick auf die Pankreatitis-Risiken bei FCS hingewiesen. Wie bewerten Sie grundsätzlich den Effekt durch den hierzu bewertenden Wirkstoff, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Pankreatitiden – Herr Mechelke hat nachdrücklich geschildert, welche Bedeutung die haben –, auch im Vergleich zu weiteren Therapiemöglichkeiten bei der FCS?

Herr Mechelke hat am Schluss ausgeführt, was mit der Stellungnahme nachgereicht worden ist, welche Ereignisse, die ursprünglich herausgerechnet worden waren, jetzt validiert nachgereicht wurden. Vor diesem Hintergrund interessiert mich, wie Sie dazu stehen, ob es vorliegend möglicherweise noch weitere UE-Ereignisse gibt, die als Symptome der Grunderkrankung zugeschrieben werden könnten und die damit gegebenenfalls auch aus den Sicherheitsereignissen herausgerechnet werden sollten? Darüber müssten wir vielleicht etwas vertieft diskutieren, aber zunächst Bedeutung und Relevanz der Triglycerid-Werte. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGE): Vielen Dank für die klinische Nachfrage zu der Hypertriglyceridämie. Ich glaube, es sind zwei Punkte, die zu beachten sind. Wir wissen seit Jahrzehnten, dass die Hypertriglyceridämie klinisch gesehen ein Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Pankreatitis ist. Das Problem ist, wenn man eine breite Patientenpopulation nimmt, dass die Hypertyrosinämie für die akute Pankreatitis zwar ein Risikofaktor ist, aber ein schwer zu definierender patientenindividueller Faktor.

Das ist komplett anders bei der Hypertriglyceridämie aufgrund der genetischen Konstellation, die den Abbau im Wesentlichen beeinträchtigt, wie bei der FCS. Genau in diesem Zusammenhang ist es das Paradebeispiel, dass die Hypertriglyceridämie der kausale Trigger für die akute Pankreatitis ist.

Das Wichtige aus klinischer Sicht in der Balance-Studie ist, dass hier, auch wenn es der sekundäre Endpunkt war, eindrucklich gezeigt werden konnte, dass man, wenn man in dieser spezifischen klinischen Situation medikamentös die Hypertriglyceridämie wirklich senkt, eine beeindruckende Beobachtung von 1 versus 11 über diese kurze Zeit Reduktion der Patienten für die akute Pankreatitis hat. Der Punkt, warum wir sagen, die Hypertriglyceridämie ist wichtig bei der FCS, ist, weil es der pathophysiologische und klinische Trigger und damit kausale Faktor für die akute Pankreatitis ist. Die Relevanz durch die therapeutische Senkung zu belegen, dass weniger Pankreatitiden aufgetreten sind, ist gerade der klinische Stellenwert, deshalb auch sehr hochrangig publiziert für die Balance-Studie. Das sind Hypertriglyceride.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Ich sehe Herrn Professor Klose. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Klose (D•A•CH): Ich möchte das unterstreichen, was Professor Müller-Wieland angesprochen hat: die Kausalität dieser massiven Hypertriglyceridämie für die Pathogenese der Pankreatitis. Wenn man sich vor Augen führt, dass bis zu 90 Prozent der FCS, familiäres Chylomikronämie-Syndrom, Patienten eine Pankreatitis bekommen und wenn man davon ausgeht, dass bei einer Inzidenz von 1 bis 2 zu einer Million in Deutschland bei sicherlich 100 Patienten mit einer Pankreatitis im Jahr gerechnet werden muss, wenn man überlegt, dass Pankreatitiden tödlich verlaufen können und dass das beim Chylomikronämie-Syndrom schon vorgekommen ist, hat man einen sehr dringenden Bedarf, mit dieser pivotalen

Erneuerung, dieser neuen Möglichkeit der Therapie, die mit der Apolipoprotein C-III-Hemmung einmalig ist, diese Pankreatitiden zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klose. – Frau Dr. Vogt von der DGFL, bitte.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich möchte sagen, dass wir wahnsinnig froh sind und froh sein können, dass wir so einen etablierten Laborwert haben, an dem wir die Gefahr einer Pankreatitis festmachen können. Das ist keine komplexe Untersuchung, das ist ein Laborwert, den wir jeden Tag machen könnten. Das ist, ganz positiv formuliert, ein großer Luxus, dass wir das mit so einem einfachen etablierten Wert abbilden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Vogt. – Herr Professor Merkel, bitte.

Herr Prof. Dr. Merkel (DGE): Ich möchte zu dem bisher Gesagten ergänzend betonen, dass wir hier über die schwere Chylomikronämie des FCS sprechen und nicht über multifaktorielle Hypertriglyceridämien. Die FCS ist lediglich durch Medikamente dieser Art behandelbar. Vor einigen Jahren gab es sogar eine Gentherapie, die nicht mehr zur Verfügung steht. Diese Erkrankung ist so schwer und nicht ausreichend mit Lebensstilmaßnahmen, diätetischen Mitteln etc. pp zu behandeln. Wir stehen als Ärztinnen und Ärzte mit dem Rücken an der Wand.

Dies ist ganz anders bei der multifaktoriellen Erhöhung der Triglyceride, wo man viel darüber diskutieren kann, wie tief man da ins Medikamentenkästchen greifen sollte. Hier reden wir über eine seltene, eine Orphan-Erkrankung, 1 auf 500.000 oder so, die sehr spezifisch therapiert werden kann und – das wiederhole ich nicht – mit den entsprechenden lebensgefährlichen Komplikationen einhergeht. Das sind wirklich schwerkranke Leute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Merkel. – Das war der erste Teil der Frage, Triglycerid-Werte und Bedeutung bezogen auf die Pankreatitis-Risiken bei der FCS sage ich ausdrücklich, weil wir darüber sprechen, nicht bei den unspezifischeren Situationen.

Aber jetzt die Frage an Herrn Mechelke, Sie haben es im Eingangsstatement kurz erwähnt, aber damit wir darauf noch intensiver eingehen: Sie haben in Ihrer Stellungnahme, das haben Sie gesagt, Ergebnisse zu UE nachgereicht, in denen verschiedene Pankreatitis-Ereignisse herausgerechnet worden sind. Deshalb gibt es vorliegend noch weitere UE-Ereignisse, die als Symptome der Grunderkrankung zugeschrieben werden könnten und die gegebenenfalls aus den Sicherheitsereignissen herausgerechnet werden sollten. Jetzt bitte die Sichtweise des pU, aber auch die Sichtweise der Kliniker, weil es dazu in der Dossierbewertung Anmerkungen gab. Zunächst der pU, Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Ich möchte auf die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse eingehen. Dazu haben wir in der Stellungnahme spezifisch eine zweite Auswertung eingereicht, weil die Frage aufkam, ob die Gesamtraten der schweren UE ausschließlich auf Pankreatitis zurückzuführen sind. Das konnten wir damit zeigen. Die Vorteile von Olezarsen im Sicherheitsprofil sind nicht nur ausschließlich aufgrund von Pankreatitis-Ereignissen verbessert, sondern auch aufgrund anderer Dinge. Aber ob andere Dinge der Grunderkrankung dahinter stecken, dazu können, denke ich, die klinischen Experten am besten etwas sagen. Das können sie aus ihrer Expertise einordnen. Aber grundsätzlich zeigt sich auf jeden Fall der Vorteil von Olezarsen auf mehreren Ebenen. Das ist definitiv an der Stelle herauszustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Frau Groetsch. – Wer kann von den Klinikern ergänzend etwas zu dem sagen, was Frau Groetsch gerade ausgeführt hat? – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGE): Ich möchte dazu zwei Anmerkungen machen, soweit wir das beurteilen können. Der erste Punkt ist: Die Operationalisierung und die klinische

Definition der akuten Pankreatitis entsprechen klar allen internationalen und nationalen in Deutschland – die Deutsche Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten hat sich ihr angeschlossen – Kriterien. Das ist federführend durch den Abdominalschmerz, zweitens die Lipaseerhöhung und die Bildgebung, und in zwei von drei Fällen steht klinisch die Diagnose. Hinzu kommt, wie spezifisch die Schmerzsymptomatik nur bei einem Höchstisikopatienten ist, wie dem Patienten mit einem FCS, der zum großen Teil auch bei der Patientenpopulation der Studie bereits eine akute Pankreatitis in der Vorgeschichte gehabt hat? Ist das pathognomonisch für die akute Pankreatitis?

Wir haben uns mit den Anmerkungen und Gedanken sehr intensiv auseinandergesetzt, aber aus klinischer Sicht würden wir sagen, die wesentlichen Punkte zur Operationalisierung der akuten Pankreatitis und dem Schweregrad, der zur Hospitalisierung geführt hat, sind aus unserer Sicht absolut nachvollziehbar, oder ich würde sagen, aus klinischer Sicht unterliegen wir da nicht dem Fehler einer „falschen Verdünnung“ – in Anführungsstrichen.

Zweiter Punkt: Bei der Hospitalisierung ist gezeigt worden, dass der Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt mehr als zwei Tage gewesen ist. Das heißt, es waren definitiv, auch wenn es rückblickend gemacht ist, klare Hospitalisierungen. Es war immer in diesem Zusammenhang, sodass wir davon ausgehen, dass es im Rahmen der akuten Pankreatitis gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Klose, bitte.

Herr Prof. Dr. Klose (D•A•CH): Ich wollte noch darauf hinweisen, was nicht völlig bewusst sein kann, dass man vor allem rezidivierende Pankreatitiden verhindert. Es geht nicht darum, dass man eine Pankreatitis verhindert, sondern diese armen Patienten mit dem FCS sind von rezidivierenden bedroht. Es sind in der Regel drei bis fünf pro Jahr, die solche Patienten durchmachen. Es ist ein sehr hoher Bedarf. Dann gibt es noch eine Situation, das sind abdominelle Beschwerden, die nicht mit einer erfassbaren Amylaseerhöhung einhergehen, aber auch eine große klinische Relevanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klose. – ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen, Anmerkungen oder Kritik? Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer, ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Mechelke, die Gelegenheit, kurz die letzte halbe Stunde zusammenzufassen. – Entschuldigung, ich sehe Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin, der noch Fragen hat.

Herr Mejda: Vielen Dank, Herr Hecken. Entschuldigung, das haben wir falsch aufgefasst. Wir haben einige Fragen. Wir haben verstanden, dass es jetzt genau um diesen Punkt ging, haben dazu aber auch noch Fragen an den pU. Zum einen haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme angegeben, dass die Nachbeobachtung abgeschlossen sei, und Sie berichten die finalen Sicherheitsdaten. Könnten Sie uns diesbezüglich bitte das Datum des finalen Datenschnitts mitteilen? Zudem bitten wir um die Nachreichung der Angaben zur Sicherheitsnachbeobachtungsdauer in beiden Armen, insbesondere da einige Personen frühzeitig in eine Anschlussstudie übergehen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Wir können prüfen, ob wir die Dauer der Nachbeobachtung nachreichen können. Was sich aber auf jeden Fall sagen lässt, ist, dass relativ viele Patienten die Nachbeobachtung aufgrund dessen abgebrochen haben, dass sie in die Open-Label-Extensionsstudie übergegangen sind. Das ist der Grund, warum nicht alle Patienten vollständig nachbeobachtet werden konnten. Das Datum liegt mir nicht vor. Ich meine aber, dass die Nachbeobachtung im November abgeschlossen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groetsch. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. Aufgrund dieses Übergangs wäre es wichtig für uns zu wissen, wie lange die nachbeobachtet wurden. Wenn Sie das prüfen könnten, dann können Sie in einem uns vielleicht auch das genaue Datum für den Datenschnitt mitteilen.

Ich würde an meinen Kollegen, Herrn Fleischer übergeben, wenn das in Ordnung ist, Herr Hecken, der die weiteren Fragen stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Ich habe weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage ist: Wir haben in der Nutzenbewertung angemerkt, dass bei diesen geringen Populationsgrößen bzw. Ereignisraten exakte Tests zur Berechnung des relativen Risikos und des dazugehörigen p-Werts als statistisch sinnvoll erachtet werden. Entsprechende Auswertungen wurden noch nicht nachgereicht. Wir bitten darum, insbesondere bei Auswertungen hinsichtlich jeglicher Hospitalisierung exakte Tests nachgereicht zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was sagt der pU dazu? Geht das? – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Wir können prüfen, ob das geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Ich habe weitere Fragen hinsichtlich der Hospitalisierungen. Die wurden im Zuge der Sicherheit beobachtet. Hier ist die Frage: Wurden diese mit Ende der Sicherheitsbeobachtung ausgewertet oder bis Ende der Behandlungsphase zum Monat 12?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Die Daten wurden einmal zum Monat 6 und einmal zum Monat 12 ausgewertet. Die Analysen für beide Zeiträume wurden im Dossier dargelegt. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Bis Monat 12, mit Ende der Behandlungsphase. Vielen Dank. Ich habe noch zwei weitere Fragen. Die erste: In der schriftlichen Stellungnahme finden sich auch nachgereichte Responderanalysen hinsichtlich der Verschlechterung des PGIS zum Monat 12. Hier wurde Monat 12 zwölf als ein Mittelwert der Wochen 51 und 53 definiert, das heißt über zwei Erhebungszeitpunkte. Meine Frage ist: Ist diese Anzahl der Responder über beide Erhebungszeitpunkte konsistent gegenüber Baseline, bzw. wie viele Responder zeigen eine Verschlechterung der genannten mehr als 0 Punkte von Baseline nur zu Woche 53, also nur einen Erhebungszeitpunkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Uns liegt nicht vor, ob beide Erhebungszeitpunkte diesen Unterschied erhoben haben. Es war aber das präspezifizierte Vorgehen, dass zu Monat 6 und zu Monat 12 über die letzten Erhebungswochen der Mittelwert genommen wurde, also zu Monat 6 die Wochen 23 bis 27 und zu Monat 12 die letzten beiden Wochen. Das war das Vorgehen über die gesamte Studie und die gesamten Analysen hinweg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groetsch. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Dazu habe ich eine Rückfrage: Wäre es eventuell möglich, die deskriptiven Daten zu Woche 51 und 53 nachzureichen, sodass wir schauen können, ob die zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten konsistent sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Auch hier können wir prüfen, ob das möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Daten zum Nachreichen brauchen wir bis Freitag. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Das Letzte, das ich gerne nachfragen möchte, ist: Uns ist aufgefallen, dass in der nachgereichten Darstellung hinsichtlich der Gesamtraten der UE bei der vollständigen Sicherheitsnachbeobachtung, das ist Tabelle 10, die jeglichen UE moderaten Schweregrades weniger Ereignisse aufweisen, als die moderaten UE unter Herausrechnung der Pankreatitis-Ereignisse. Hier konnten wir nicht nachvollziehen, wie das sein kann. Könnten Sie bitte dazu kurz Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groetsch, bitte.

Frau Groetsch (Swedish Orphan Biovitrum): Warum das so ist, dazu müsste ich jetzt im Detail in die Daten gehen. Das kann ich so hier nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eigentlich unlogisch. – Frau Dr. Vogt hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich möchte gerne, nicht zu dem Punkt, sondern mit einem klinischen Aspekt – Sollen wir das vielleicht verschieben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Hier müsste man noch einmal schauen. Wenn Sie noch eine plausible Ratio für dieses eigentlich Unlogische finden, dann bitte auch bis Freitag beschreiben. Das war es, Herr Fleischer?

Herr Fleischer: Das war es. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Vogt, bitte.

Frau Dr. Vogt (DGFL): Ich wollte kurz betonen, dass diese Patienten mit FCS massiv im täglichen Leben beeinträchtigt sind und Gefahr laufen, auf der Intensivstation mit einer Pankreatitis zu landen, wenn sie ihre Diät an Silvester oder Weihnachten nicht zu 100 Prozent einhalten. Das verlangt den Menschen sehr viel ab. Wir sind sehr froh, dass wir das Volanesorsen zur Verfügung haben, mit dem wir die Krankheit auch behandeln können. Das verlangt uns und den Patienten aber viel ab, weil wir sehr viele Kontrolluntersuchungen machen müssen. Das ist etwas, was erfreulicherweise unter dem neuen Präparat wegfällt, weil es deutlich sicherer ist. Das ist etwas, das uns und den Patienten den Alltag deutlich erleichtern würde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Vogt. – Herr Mejda von der Fb Med, bitte.

Herr Mejda: Basierend auf den Ausführungen von Frau Vogt möchten wir an den pU nachfragen, ob Sie mehr Informationen zur Einhaltung der Diät bei den Patienten und Patientinnen in den beiden Studienarmen für uns haben, als Sie bisher dargelegt haben, da das nach den Ausführungen von Frau Vogt ein sehr wichtiger Punkt ist. Uns interessiert, wie das in den beiden Behandlungsarmen eingehalten wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Dippel, bitte.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Dass die Diät in der Studie eingehalten wurde, wurde folgendermaßen gewährleistet: Erstmals wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass die Diät einzuhalten sei. Das wurde am Anfang und bei jeder Visite gemacht. Das Zweite war, dass sie ein Diättagebuch geführt, also jeden Tag dokumentiert haben, ob sie weniger als 20 Gramm Fett pro Tag zu sich genommen haben. Wir haben eine Auswertung hierzu durchgeführt und gesehen, dass in beiden Armen eine Diät-Adhärenz von über 90 Prozent gesehen werden konnte, sodass wir, denke ich, unter Studienbedingungen sichergestellt haben, dass die Diät bestmöglichst von einem Großteil der Patienten und vor allem vergleichbar in beiden Armen eingehalten wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dippel. – Herr Mejda, Nachfrage oder Kenntnisnahme?

Herr Mejda: Gehen diese Auswertungen über das Bisherige hinaus? Dann wäre es toll, wenn Sie uns diese auch bis Freitag vorlegen könnten.

Frau Dr. Dippel (Swedish Orphan Biovitrum): Wir prüfen das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Ich sehe keine mehr. Herr Dr. Mechelke, Sie haben das Wort für die Zusammenfassung. Bitte schön.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Vielen Dank, sehr gern. Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst herzlich für die Fragen und die engagierte Diskussion bedanken. Mein besonderer Dank gilt hierbei den klinischen Expertinnen und Experten, die durch ihre Antworten und Erfahrungen die heutige Diskussion wesentlich bereichert haben.

Im Zusammenhang mit der Diskussion zur Studie möchte ich abschließend noch einmal hervorheben, wie von Herrn Klose bereits erwähnt, dass es sich bei FCS um eine sehr seltene Erkrankung im Ultra-Orphan-Bereich handelt, mit den bekannten Herausforderungen in der Patientenrekrutierungsstudiengröße. Dennoch wurde mit der Balance-Studie eine hochwertige Studie vorgelegt, die die hohen methodischen Anforderungen des G-BA erfüllt. Die Studie zeigt signifikante Vorteile bei einer Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte und dies bei einem sehr guten Sicherheitsprofil.

Zu den Datennachreichungen kam einiges zusammen. Ich würde mich freuen, wenn Sie uns die konkreten Fragen schriftlich zusenden können. Dann würden wir bei allen Fragen prüfen, was genau wir nachreichen können. Das würde uns sehr helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, gern.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Mit der Zulassung von Olezarsen steht eine Weiterentwicklung des bisherigen Therapiestandards Volanesorsen zur Verfügung, der neue und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit FCS eröffnet. Gerade für diese kleine Patientengruppe mit besonders hohem Leidensdruck bedeutet das einen wichtigen Fortschritt hin zu einer noch wirksameren und sichereren Therapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mechelke, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Klinikerinnen und Kliniker. Wir werden das zu wägen haben. Sie bekommen eine kurze Auflistung der Dinge, die adressiert worden sind, die wir gerne noch hätten, sofern bei Ihnen verfügbar. Ich bedanke mich. Damit ist diese Anhörung beendet, und ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:52 Uhr