

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Volanesorsen

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Volanesorsen (Waylivra®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den

G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Volanesorsen ist der 15. August 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz¹ Nummer 1 VerfO am 28. Juni 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Volanesorsen zur unterstützenden Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war, 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Volanesorsen nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Volanesorsen (Waylivra®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Volanesorsen wie folgt bewertet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war, liegt für Volanesorsen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der die Zulassung begründenden pivotalen randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Phase-III Studie APPROACH, sowie ergänzend Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Phase-III Studie COMPASS und der offenen, einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE vor.

In die Studie APPROACH wurden 67 Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom 1:1 in den Volanesorsenarm oder den Placeboarm randomisiert, stratifiziert nach einer Krankengeschichte von Pankreatitiden (ja / nein) sowie der Einnahme von Fibraten und/oder von ärztlich verschriebenen Omega-3-Fettsäuren (ja/ nein). Eine Person, die in den Placeboarm randomisiert wurde, brach die Behandlung vor der ersten Studienmedikation ab. Nach einer 8-wöchigen Screeningphase (Run-in-Phase) erhielten die Patienten über 52 Wochen einmal wöchentlich subkutan Volanesorsen oder Placebo. Nach Beendigung der Studiervisite zu Woche 52 gingen die Studienteilnehmenden entweder in eine Nachbeobachtungsphase von 13 Wochen oder in die Extensionsstudie APPROACH OLE über.

Das primäre Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Volanesorsen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte von Baseline zu Monat 3 zu untersuchen. Sekundäre und explorative Endpunkte erfassten u. a. abdominale Schmerzen, bestätigte akute Pankreatitiden, sowie Daten zur Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie wurde in den USA, Spanien, im Vereinigten Königreich, Kanada, Frankreich, Italien, Deutschland, Israel, Brasilien, Ungarn, in den Niederlanden und in Südafrika im Zeitraum August 2014 und März 2017 durchgeführt.

In die Studie COMPASS wurden Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie (N = 114) untersucht. Die Studie enthält keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über jene aus der Studie APPROACH hinausgehen, da weniger als 10 % der Patienten (N = 7) eine FCS gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufwiesen und die Behandlungsdauer mit 26 Wochen deutlich kürzer ist. Die Ergebnisse der Studie COMPASS werden daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der offenen, unkontrollierten Studie APPROACH OLE wurden therapieerfahrene und therapienaive Patienten aus der APPROACH-Studie und der COMPASS-Studie, sowie therapienaive FCS-Patienten, die nicht in die Studien APPROACH und COMPASS eingeschlossen waren, über 52 Wochen mit Volanesorsen behandelt. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Studienteilnehmenden an einem Expanded Access Program teilnehmen oder die Dosierung für weitere 52 Wochen aufrechterhalten, bis ein entsprechendes Programm in dem jeweiligen Land genehmigt und angelaufen ist. Patienten, die nicht an einem solchen Programm teilnahmen, wechselten in eine Nachbeobachtungsphase mit einer Dauer von 13 Wochen.

Aus den Studien APPROACH und COMPASS konnten laut Einschlusskriterium nur Patienten in die APPROACH OLE wechseln, wenn sie die Studien mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil (beurteilt durch Sponsor und ärztliches Prüfpersonal) beendet haben. Es ist daher fraglich, ob die Ergebnisse der Studie auf den klinischen Versorgungsalltag übertragbar wären. Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, sind keine

vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit ableitbar und es kann von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden. Aufgrund der genannten Unsicherheiten werden die Ergebnisse der Studie APPROACH OLE für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Mortalität

In der APPROACH-Studie wurden Todesfälle als Sicherheitsereignisse erfasst. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Morbidität

Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte

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 Patienten mit FCS jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt und es liegt nur limitierte Evidenz für symptomrelevante Grenzwerte der Triglyzeridwerte im Blut vor. Darüber hinaus konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in den Triglyzeridwerten bei FCS-Patienten auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer akuten Pankreatitis hat.

Für den Endpunkt Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Volanesorsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten. Der Nüchtern-Triglyzeridwert nimmt nach 12 Monaten unter der Behandlung mit Volanesorsen um 59,6 Prozent ab, nach einer Behandlung mit Placebo um 2,7 Prozent (mediane Differenz: -47,8 [95%-KI -69,2; -26,4]; p-Wert < 0,0001).

Abdominale Schmerzen

Die Erfassung abdominaler Schmerzen erfolgte mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs. Es wurde wöchentlich erfasst, ob abdominale Schmerzen innerhalb der letzten Woche auftraten und falls ja, wie hoch die maximale Intensität der Schmerzen auf einer 11-Punkte-NRS von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (unerträgliche Schmerzen) waren. Für den Punktwert von 5 wird das Attribut „moderater Schmerz“ im Patiententagebuch angegeben. Der Baselinewert war definiert als Durchschnitt der maximalen Intensität während des Screenings und Woche 1 der Studie. Abdominale Schmerzen wurden nach folgenden Kategorien auch zusammengefasst dargestellt: keine (Schmerzwert: 0), leicht (Schmerzwert: 1–3), mittel (Schmerzwert: 4–6) oder stark (Schmerzwert: 7–10).

Im Volanesorsenarm brachen 42,4 % der Studienteilnehmenden vorzeitig die Behandlungsphase ab, im Placeboarm 5,9% der Patienten. Es liegen keine Angaben zur Erfassung abdominaler Schmerzen nach Abbruch der Behandlung vor. Ab Woche 26 fällt die berechnete Rücklaufquote im Volanesorsenarm deutlich unter 70 %, im Placeboarm wird bis Studienende eine Quote von über 70 % erreicht. Die erhobenen Daten ermöglichen daher keine validen Aussagen bezüglich abdominaler Schmerzen bezogen auf die gesamte

Studienpopulation. Die Daten des Endpunktes „Abdominale Schmerzen“ werden daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden

Pankreatitiden stellen eine relevante und belastende Komplikation des FCS dar. Der Endpunkt wird daher als patientenrelevant eingeschätzt.

Akute Pankreatitiden wurden durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Pancreatitis Adjudication Committee, PAC) auf Basis präspezifizierter Kriterien bestätigt. Als unabhängig bestätigte akute Pankreatitis wurde eine „Dokumentierte Pankreatitis“ auf Basis der Revised Atlanta Diagnostic Criteria für akute Pankreatitiden gewertet, sowie eine „Wahrscheinliche Pankreatitis“ und eine „Mögliche Pankreatitis“ auf Basis abweichender Kriterien.

Während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase traten im Volanesorsenarm bei einem Patienten und im Placeboarm bei 3 Patienten unabhängig bestätigte Pankreatitiden auf. Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen (346 Tage im Volanesorsenarm und 358 Tage im Placeboarm) ist der berechnete, nicht für die Behandlungszeit adjustierte, Effektschätzer stark verzerrt und wird nicht dargestellt.

Häufigkeit der Kombination aus Episoden akuter Pankreatitiden und/oder patientenberichteten abdominalen Schmerzen

Bei dem kombinierten Endpunkt wurde die Kombination aus der jährlichen Rate einer akuten Pankreatitis und/oder die patientenberichteten mittelschweren oder schweren abdominalen Schmerzen (Schmerzscore: 4–10) während der Behandlungsperiode berechnet.

Die Einschränkungen bezüglich der Rücklaufquote für den Endpunkt „abdominelle Schmerzen“ von weniger als 70 % im Volanesorsenarm in der zweiten Hälfte der Behandlungsphase gelten auch für den kombinierten Endpunkt, so dass die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes in der Nutzenbewertung ebenfalls nicht dargestellt werden.

Veränderung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-VAS

Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Da die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 in beiden Studienarmen unter 70 % beträgt, werden nur die Daten zu Woche 13 in der Nutzenbewertung dargestellt. Bereits zu Baseline lagen jedoch nicht von allen Patienten Daten vor (Volanesorsenarm: 72,7 %; Placeboarm: 78,8 %).

Zu Woche 13 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher aus 8 Domänen mit insgesamt 35 Items besteht. Die verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (PCS) sowie zu einer psychischen (MCS) Summenskala zusammengefasst. Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen

und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Analog zur EQ-5D-VAS liegen für den SF-36 bereits zu Baseline nicht von allen Patienten Daten vor (Volanesorsenarm: 72,7 %; Placeboarm: 78,8 %). Die Rücklaufquote zu Woche 26 und 52 beträgt in beiden Studienarmen ebenfalls unter 70 %, so dass nur die Daten zu Woche 13 in der Nutzenbewertung dargestellt werden.

In den einzelnen Domänen und der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Summenskala zeigt sich zu Woche 13 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

Aus den Daten zur Lebensqualität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Nebenwirkungen

Für die Darstellung der Gesamtraten zu den Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse einer post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse des pharmazeutischen Unternehmers verwendet, in der die bereits als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität erfassten Endpunkte abdominale Schmerzen und akute Pankreatitiden herausgerechnet wurden.

Während der Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase trat im Volanesorsenarm und Placeboarm bei fast allen Patienten ein UE (97,0 vs. 90,9 %) auf. Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat jedoch ausschließlich im Volanesorsenarm bei insgesamt 9 Personen (27,3 %) auf. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 5 (15,2%) Patienten im Volanesorsenarm und bei 1 (3,0%) Patienten im Kontrollarm auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6 (18,2%) Patienten im Volanesorsenarm und bei 2 (6,1%) Patienten im Kontrollarm auf. Des Weiteren zeigen sich zwischen den Studienarmen zum Teil Unterschiede bezüglich der Anzahl an Patienten mit bestimmten UE. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems traten beispielsweise bei 54,5% bzw. 30,3% der Patienten im Volanesorsenarm und bei 18,2% bzw. 6,1% der Patienten im Placeboarm auf. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl trat bei 11 Patienten (33,3%) im Volanesorsen-Arm und bei einem Patient (3%) im Placebo-Arm auf; eine Thrombozytopenie trat ausschließlich im Volanesorsen-Arm bei 4 Patienten (12,1%) auf.

Als UE aufgetretene Blutungsereignisse werden auch unter dem a priori definiertem unerwünschtem Ereignis von besonderem Interesse (AESI) „Blutungen“ zusammengefasst. Die Erhebung von AESIs dient im Zulassungsprozess regelhaft der Identifikation von besonderen Risiken des zu bewertenden Arzneimittels. Sie stellen daher eine weitere Betrachtungsweise der Kategorie Nebenwirkungen auf Basis von PTs dar, die zusätzliche Informationen auf Basis von typischen Risiken des Wirkstoffes oder typischen Risiken im Anwendungsgebiet liefern kann. Da im vorliegenden Beschluss alle SOC's und PTs nach MedDRA mit einheitlichem Cut-off und Mindestunterschied zwischen den Armen bereits dargestellt werden, handelt es sich bei dem AESI Blutungen zumindest teilweise um eine andere, zusammengefasste Darstellung derselben Blutungsereignisse.

Blutungen traten bei 16 (48,5%) Patienten im Volanesorsenarm und bei 4 (12,1%) Patienten im Kontrollarm auf.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Effektschätzer zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte vor, welche die unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen (mediane Behandlungsdauer (min, max) von 346 Tagen (57, 372) im Volanesorsenarm und 358 Tagen (163, 379) im Placeboarm) berücksichtigt. Die Ergebnisse

zu den Nebenwirkungen sind daher aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer im Volanesorsenarm potenziell zugunsten von Volanesorsen verzerrt. Aus diesem Grund sind die Daten zu den Nebenwirkungen nicht abschließend bewertbar.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Zur unterstützenden Behandlung neben einer Diät von erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war, liegen auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie APPROACH Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität konnte für den primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Volanesorsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten gezeigt werden. Die Triglyzeridwerte im Blut sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Darüber hinaus konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in den Triglyzeridwerten bei FCS-Patienten auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer akuten Pankreatitis hat. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Aus den Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Phase-III Studie APPROACH berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studie sind mit Unsicherheiten behaftet.

Innerhalb der Studie brachen mehr Patienten im Volanesorsenarm (n = 14 (42,4 %)) als im Placeboarm (n = 1 (3,0 %)) die 52-wöchige Behandlungsphase ab, bei 9 Patienten im Volanesorsen-Arm wurden unerwünschte Ereignisse als Grund für den Abbruch angegeben. Auch die Behandlungs- und Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen, im Median (Min, Max) betrug die Behandlungsdauer 346 (57, 372) Tage im Volanesorsenarm und 358 (163, 379) Tage im Placeboarm, Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 360 (67, 465) Tage im Volanesorsenarm und 389 (163, 459) Tage im Placeboarm. Für die Auswertung der Daten wurden jedoch trotz unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauer keine adjustierten Effektschätzer (inkl. geeigneter statistischer Vergleiche) oder Time-to-Event Analysen vorgelegt. Das Verzerrungspotential der APPROACH-Studie wird daher insgesamt als hoch eingeschätzt.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Waylivra® mit dem Wirkstoff Volanesorsen. Waylivra® wurde als Orphan Drug zugelassen und ist indiziert für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Ergebnisse der die Zulassung begründenden pivotalen randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Phase-III Studie APPROACH, sowie ergänzend Ergebnisse der randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Phase-III Studie COMPASS und der offenen, einarmigen Langzeitstudie APPROACH OLE vor.

Die ergänzenden Daten der Studie COMPASS werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da weniger als 10 % der Patienten eine FCS gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufwiesen und die Behandlungsdauer deutlich kürzer ist als in der Studie APPROACH. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials und der fraglichen Übertragbarkeit auf den klinischen Versorgungsalltag werden die ergänzenden Daten der unkontrollierten Studie APPROACH OLE ebenfalls nicht berücksichtigt.

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität konnte für den primären Endpunkt „Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Volanesorsen gegenüber Placebo nach einer Behandlungsdauer von 3, 6 und 12 Monaten gezeigt werden. Der Parameter hat eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung. Die Triglyzeridwerte im Blut sind im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Darüber hinaus konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in den Triglyzeridwerten bei FCS-Patienten auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer akuten Pankreatitis hat. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Aus den Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Das Verzerrungspotential der APPROACH-Studie wird insgesamt als hoch eingeschätzt, da für die Auswertung der Daten trotz unterschiedlicher Behandlungs- und Beobachtungsdauer keine adjustierten Effektschätzer (inkl. geeigneter statistischer Vergleiche) oder Time-to-Event Analysen vorgelegt wurden.

In der Gesamtschau wird für Volanesorsen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebene Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet der pharmazeutische Unternehmer auf Basis von

Literaturangaben zur Prävalenzrate von Patienten mit FCS. Aufgrund des Fehlens belastbarer Daten und da der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation nicht weiter auf FCS-Patienten mit einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war, einschränkt, ist bei den Angaben zur Zielpopulation von einer hohen Unsicherheit auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Waylivra® (Wirkstoff: Volanesorsen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Volanesorsen darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) verfügen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers behördlich genehmigtes Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal inklusive eines Informationspaketes für Patienten zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere relevante Informationen zur Thrombozytopenie und zu schweren Blutungen, sowie Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozyten, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung vor und während der Behandlung.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Die empfohlene Anfangsdosis von Volanesorsen beträgt 285 mg einmal wöchentlich in den ersten drei Monaten. Nach drei Monaten ist die Dosierung auf 285 mg alle zwei Wochen zu reduzieren. Bei unzureichender Triglyzeridabnahme im Serum, kann die Frequenz nach sechs Monaten wieder auf einmal wöchentlich erhöht und beibehalten werden, insofern sie eine signifikante zusätzliche Triglyzeridabnahme bewirkt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Volanesorsen	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Volanesorsen	285 mg	285 mg	1 x 285 mg	52,1	52,1 x 285 mg
	285 mg	285 mg	1 x 285 mg	26,1	26,1 x 285 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	---------------	-------------------------------	--------------------	---------------------	---

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Volanesorsen	1 ILO	20.281,43 €	1,77 €	1.155,00 €	19.124,66 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Volanesorsen	Thrombozytenzählung (GOP 32037)	27,1	0,25 €	6,78 €

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 28. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Volanesorsen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. November 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des

G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 18. Dezember 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	18. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken