



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Lumasiran

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekostenermittlung	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren	35
1. Bewertungsgrundlagen.....	35
2. Bewertungsentscheidung	35
2.1 Nutzenbewertung	35
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	35
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	35
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
2.1.4 Therapiekosten.....	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4. Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH	42
5.2 Stellungnahme des Uniklinikums Essen	95
5.3 Stellungnahme der Charité	99
5.4 Stellungnahme des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf	104

5.5	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	111
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	115
D.	Anlagen	121
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	121

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lumasiran ist der 1. Januar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Dezember 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lumasiran zur Behandlung der Hyperoxalurie 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 1. April 2021 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Lumasiran nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumasiran (Oxlumo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumasiran wie folgt bewertet:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Lumasiran liegen die Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B vor.

ILLUMINATE-A ist eine Phase-III-Studie mit einer randomisierten doppelblinden Behandlungsphase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (≥ 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose einer primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1). In der Studie wurden insgesamt 39 Erwachsene und Kinder 2:1 auf die Behandlungsarme (Lumasiran:Placebo) randomisiert, stratifiziert für die mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ($> 1,70$ vs. $\leq 1,70$ mmol/24h/1,73 m²). Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Personen (≥ 6 Jahre) mit eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) ≥ 30 ml/min/1,73m² eingeschlossen, die Mehrheit der Studienteilnehmenden wies eine gut erhaltene Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR-CKD (Chronic Kidney Disease)-Stadien auf (> 60 ml/min/1,73m²). Personen mit systemischer Oxalose wurden von der Studie ausgeschlossen. Auf die 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase (Lumasiran:Placebo) folgt eine 3-monatige einfach verblindete einarmige Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran behandelt und eine bis zu 51-monatige offene Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran (3,0 mg/kg einmal alle 3 Monate) therapiert werden. Die Dauer der Studie beträgt für jede Testperson 62 Monate, das

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

geplante Studienende ist Februar 2024. Der primäre Endpunkt ist die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline. Die Studie wird seit Dezember 2018 in Frankreich, Deutschland, der Schweiz, den Niederlanden, Großbritannien, Israel, den Vereinigten Arabischen Emiraten und den USA durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten doppelblinden Behandlungsphase (Datenschnitt 06.11.2019) herangezogen.

ILLUMINATE-B ist eine einarmige, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Lumasiran bei Kindern (< 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1. Es wurden insgesamt 18 Kinder in die Studie aufgenommen, die alle mit Lumasiran behandelt wurden. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Kinder jünger als 6 Jahre mit einer eGFR > 45 ml/min/1,73m² (Kindern in einem Alter von ≥ 12 Monaten) und einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Urin größer als ULN (Upper Limit of Normal) eingeschlossen. Kinder mit systemischer Oxalose wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Anschluss an eine primäre Analyseperiode (Baseline bis Studienmonat 6) folgt eine Langzeitextensionsphase (Monat 7 bis Studienende zu Monat 60). Primärer Endpunkt ist die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline. Die Studie wird seit April 2019 in Frankreich, Deutschland, Israel, Großbritannien und den USA durchgeführt.

Mortalität

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde die Anzahl der verstorbenen Personen im Studienverlauf im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Oxalatkonzentration im Urin

Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren.

Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Oxalatkonzentration anhand von 24h-Sammelurinproben bestimmt. Aus anhand definierter Kriterien als valide bestimmten Messungen im 24h-Urin wurde der Median gebildet. Die Oxalatkonzentration wurde für die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) korrigiert. Die Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m²) im 24h-Urin, korrigiert für BSA, wurde mit folgender Formel berechnet: Oxalatkonzentration im Urin (µmol/l) / 1000 (µmol/mmol) x 24h-Urinvolumen (ml) / 1000 (ml/l) x 24 h / tatsächliche Dauer der Urinsammlung (h) x 1,73 / BSA.

In der Studie ILLUMINATE-B wurde die Oxalatkonzentration anhand von Spontanurinproben bestimmt. Zur Untersuchung der Oxalatkonzentration in den Spontanurinproben wurde der Oxalat-Kreatinin-Quotient herangezogen. Zur Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten wurde ein Mittelwert aus 3 Spontanurinproben berechnet.

In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin zu Monat 3 bis 6 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle.

In der Studie ILLUMINATE-B ist der Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol) zu Monat 3 bis 6 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant reduziert.

Oxalatkonzentration im Plasma

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde.

In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Auf Basis der Studienangaben wurden in den beiden Studien Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht. Die in der Studie ILLUMINATE-A eingeschlossenen Personen weisen zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten sowohl im Lumasiran- als auch im Placebo-Arm im Durchschnitt eine eGFR von ungefähr 80 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. In der Studie ILLUMINATE-B weisen die eingeschlossenen Personen im Durchschnitt zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten eine eGFR von ungefähr 110 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. Die Studienteilnehmenden wiesen folglich eine relativ

gut erhaltene Nierenfunktion auf, welche sich auch im Verlauf der Studie kaum veränderte. Die eGFR wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und nicht berücksichtigt.

Nierensteinereignisse

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurden Nierensteinereignisse auf Basis mindestens eines der folgenden Kriterien erfasst: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff) aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage oder makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

Das Auftreten von symptomatischen Nierensteinen ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Steinpassagen und von Nierensteinen, die mittels bildgebender Verfahren erfasst werden, bleibt hingegen unklar. Kleinere Nierensteine können auch ohne Hervorrufen von Symptomen oder Beeinträchtigung der betroffenen Personen über die Harnwege ausgeschieden werden.

Aus den für die Nutzenbewertung vorliegenden Angaben geht nicht hervor, ob die genannten Erhebungskriterien mit einer für betroffene Personen spürbaren Symptomatik verbunden sind. Folglich ist nicht ersichtlich, bei wie vielen Personen symptomatische Nierensteine aufgetreten sind oder wie viele symptomatische Nierensteine insgesamt aufgetreten sind. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend und deskriptiv als Auswertung der Nierensteinereignisse pro 100 Personentage dargestellt.

Nephrokalzinose

In der Studie ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Schwere der Nephrokalzinose erfasst. Als rein radiologisch erhobener Endpunkt ohne Symptombezug ist die Nephrokalzinose nicht per se patientenrelevant und wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) und EQ-5D

Der EQ-5D-Y ist eine modifizierte und speziell für Kinder und Jugendliche entwickelte Version des EQ-5D. Die VAS erfasst beim EQ-5D-5L und EQ-5D-Y die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Skala reicht von „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) bis „denkbar schlechtester Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die VAS des EQ-5D-5L und des EQ-5D-Y wird als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingestuft. In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von ≥ 18 Jahren die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version) und bei Personen im Alter von < 18 Jahren die VAS des EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) eingesetzt. Laut

Studienbericht sollten die Patientinnen und Patienten (auch Kinder) den Fragebogen ohne Unterstützung ausfüllen. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 in der EQ-5D-VAS.

Veränderung des Wachstums

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

In der Studie ILLUMINATE-A wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Studie ILLUMINATE-B wird die Körperlänge in cm und das Körpergewicht in kg erfasst. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter von mindestens 24 Monaten, die in der Lage sind eigenständig zu stehen, wird die Stehlänge erhoben. Bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 24 Monate sind oder nicht selbstständig stehen können, wird die Liegelänge erfasst.

Die Beschreibung der Operationalisierung weist jedoch Lücken auf. Angaben zur Durchführung der anthropometrischen Messungen, zu Standardisierungen oder zur Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores konnten nicht identifiziert werden. Die Endpunkte werden für die Nutzenbewertung trotz der genannten Unsicherheiten berücksichtigt.

Bezüglich des Körpergewichts befinden sich die untersuchten Kinder im gesamten Untersuchungszeitraum im Mittel unterhalb des Medians der Referenzpopulation; hinsichtlich der Körpergröße entsprechen die Kinder im Mittel dem Median der Referenzpopulationen. Die Veränderungen der z-Scores innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase sind sowohl für die Körpergröße als auch das Körpergewicht gering.

Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Erhebung des adaptiven Verhaltens erfolgt in der Studie ILLUMINATE-B mittels Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). Der Vineland-II besteht aus den fünf Domänen Kommunikation, Alltagskompetenzen, Sozialisierung, Motorische Fähigkeiten und Problemverhalten. Die Items des Vineland-II können in folgenden Kategorien beantwortet werden: „nie“, „manchmal oder teilweise“ und „normalerweise“. Den Antwortformaten werden Punktwerte von 0 bis 2 zugeordnet.

Die Veränderung im Score des Vineland II zwischen Baseline und Monat 6 konnten jedoch lediglich für 3 von 18 Patientinnen und Patienten (16,7 %) berechnet werden. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des Endpunktes nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

In der Studie ILLUMINATE-A wurde für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der PedsQL und das krankheitsspezifische Modul PedsQL End-Stage Renal Disease (ESRD) eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und das krankheitsspezifische Modul ESRD 3.0 die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Der PedsQL besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Das PedsQL-ESRD-Modul besteht aus sieben multidimensionalen Skalen mit insgesamt 34 Items (allgemeine Müdigkeit, Probleme in Bezug auf die Nierenerkrankung, Probleme mit der Behandlung, Interaktion mit Familie und Gleichaltrigen, Sorgen, wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild und Kommunikation). Die Antwortmöglichkeiten und das Auswertungsverfahren stimmen mit dem des PedsQL 4.0 überein. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Für beide Instrumente gibt es Fragebögen zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren (Alter 5–7, 8–12 oder 13–18 Jahre), und zusätzlich einen Eltern-Proxy-Fragebogen für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren. Laut Studienprotokoll wurde anhand des Alters beim Screening bestimmt, welcher altersspezifische Fragebogen verwendet wird.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

Anlage I Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im PedsQL Gesamtscore. Gleichfalls traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Domänen des PedsQL auf (im Beschluss nicht dargestellt).

Die Eignung des PedsQL-ESRD-Moduls für die vorliegende Studienpopulation, welche aus Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion besteht, bleibt unklar. Darüber hinaus wurde ausschließlich ein Gesamtscore für das Modul gebildet, dessen Bildung gemäß vorliegender Literatur nicht vorgesehen ist. Der Endpunkt „PedsQL-ESRD-Modul“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Anlage II

Kidney Disease Quality of Life – 36 items (KDQOL-36)

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ILLUMINATE-A auch der KDQOL-36 eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Der KDQOL-36 setzt sich zusammen aus 24 krankheitsspezifischen Fragen zu Nierenerkrankungen und dem generischen Short Form 12 (SF-12). Der krankheitsspezifische Teil des Fragebogens umfasst drei Domänen (Symptome und Probleme, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben) des KDQOL-SF. Die Fragen des KDQOL-36 beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Die Items werden mithilfe einer 5- bis 6-Punkte-Likert-Skala sowie Ja-/Nein-Optionen abgefragt. Die Antworten aller Items werden in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 einnehmen. Pro Domäne des KDQOL-36 werden Summenscores gebildet, wobei ein höherer Wert jeweils für eine bessere Lebensqualität steht. Es gibt keinen globalen Score für das Instrument. Der SF-12 dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität.

Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen auf Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion vorgenommen werden kann. Der Endpunkt wird trotz der genannten Unsicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im KDQOL-36.

Nebenwirkungen

In der Studie ILLUMINATE-A erlitten 22 von 26 Personen (84,6 %) im Lumasiran-Arm und 9 von 13 Personen (69,2 %) im Placebo-Arm in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase mindestens ein UE. In beiden Studienarmen traten keine schweren UE und SUE auf. Im Lumasiran-Arm führte ein UE bei einer Person zum Abbruch der Studienmedikation. In der Studie ILLUMINATE-B erlitten alle Kinder während der Studie ein UE, jedoch wies kein Kind ein schweres UE auf oder ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Ein Kind erlitt ein SUE.

Für UEs, die bei $\geq 10\%$ der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind, legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte vor. Da Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors fehlen, sind die Daten im Beschluss nur deskriptiv dargestellt. Für bestimmte Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom Unternehmer vorgelegt.

In der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat im Lumasiran-Arm bei 11 Personen (42 %) ein UE auf, aber bei keiner Person im Placebo-Arm. Auch bei den Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten nur bei Personen im Lumasiran-Arm UEs auf.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird.

Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist 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 der Oxalatkonzentration im Urin bei Patientinnen und Patienten mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.

In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y -VAS und EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und auf den Ergebnissen der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B.

Das Verzerrungspotential für die Studie ILLUMINATE-A auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Da es sich bei der Studie ILLUMINATE-B um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass in den Studien überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht und Personen mit systemischer Oxalose ausgeschlossen wurden. Für Patientinnen und Patienten mit bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz, welche vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, sind keine Aussagen möglich. Gleichfalls können auf Basis des vergleichenden Beobachtungszeitraums von 6 Monaten keine Aussagen bezüglich längerfristiger Effekte auf patientenrelevante Endpunkte getroffen werden. Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten.

Die vorliegenden Ergebnisse aus den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Oxlumo“ mit dem Wirkstoff Lumasiran, welches als Orphan Drug-Arzneimittel zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen zugelassen wurde. Für die Nutzenbewertung von Lumasiran liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Es bleibt jedoch unklar, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin bei Personen mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat. In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt „Allgemeiner

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt gering ist und sich Unsicherheiten aus fehlenden Daten für Personen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder systemischer Oxalose, sowie der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden und bezüglich längerfristiger Effekte ergeben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumasiran gegenüber BSC 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 Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter PH1 und entsprechender Symptomatik beruhen auf mittels Delphi-Methode ermittelten Experteneinschätzungen. Die angegebene Anzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, da es sich bei den Patientenzahlen um Experteneinschätzungen handelt, für die unklar ist, auf welcher Datengrundlage sie vorgenommen wurden.

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 Oxlumio (Wirkstoff: Lumasiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. März 2021):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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“, der Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von unter 1-Jährigen 7,6 kg und von Erwachsenen 77 kg).²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumasiran	<u>< 10 kg:</u> 1 x monatlich	12	1	12
Lumasiran	<u>ab 10 kg:</u> 1 x alle 3 Monate	4	1	4

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumasiran	<u>< 10 kg:</u> 3 mg/kg = 22,8 mg - 29,97 mg	3 mg/kg = 22,8 mg - 29,97 mg	1 x 94,5 mg - 1 x 94,5 mg	12	12 x 94,5 mg
	<u>10 - < 20 kg:</u> 6 mg/ kg = 60 mg - 119,94 mg	6 mg/ kg = 60 mg - 119,94 mg	1 x 94,5 mg - 2 x 94,5 mg	4	4 x 94,5 mg - 8 x 94,5 mg
	<u>ab 20 kg:</u> 3 mg/ kg = 60 mg - 231 mg	3 mg/ kg = 60 mg - 231 mg	1 x 94,5 mg - 3 x 94,5 mg	4	4 x 94,5 mg - 12 x 94,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumasiran	1 ILO	83.240,25 €	1,77 €	4.753,29 €	78.485,19 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrieb ener Rabatte
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft 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. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 30. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumasiran beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2021 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 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 9. Juni 2021 vorgelegt.

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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2021 2. Juni 2021 16. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende Prof. Hecken



5. Beschluss

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

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Lumasiran (Hyperoxalurie)

Vom 1. Juli 2021

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

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

Lumasiran

Beschluss vom: 1. Juli 2021
In Kraft getreten am: 1. Juli 2021
BAnz AT 27.07.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2020):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lumasiran:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie ILLUMINATE A: Lumasiran **vs.** Placebo

Studie ILLUMINATE-B: Nicht-kontrollierte Studie

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Oxalatkonzentration im 24h-Urin (mmol/24h/1,73m ²) (ILLUMINATE-A)					
Baseline-Wert	26	1,84 (0,60)	13	1,79 (0,68)	-
Monat 3 ^a bis 6 ^a im Vergleich zu Baseline ^b in Prozent (%)	26	0,61 (0,17) -65,39 [-71,32; - 59,45]	13	1,49 (0,65) -11,84 [-19,53; -4,15]	-53,55 [-62,31; - 44,78]; < 0,001

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D-VAS ^d (ILLUMINATE-A)					
Baseline-Wert	24	83,3 (18,0)	12	83,9 (16,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline ^c	23	3,5 [-1,1; 8,0]	11	-1,8 [-8,4; 4,8]	5,3 [-2,7; 13,3]; 0,1849 ^e
	N	Ereignisrate [95%-KI]	N	Ereignisrate [95%-KI]	
Nierensteinereignisse ^f (ILLUMINATE-A), Ereignisse pro 100 Personentage ^g , <i>ergänzend dargestellt</i>					
Screeningphase	26	0,74 [0,38; 1,42]	13	0	-
6-monatige doppelt verblindete Phase	26	0,30 [0,17; 0,51]	13	0,18 [0,07; 0,48]	-

Endpunkt	Lumasiran	
	N	MW (SD) LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol) in Spontanurinproben (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	0,63 (0,43)
Monat 3 ^h bis 6 ^h im Vergleich zu Baseline ⁱ in Prozent (%)	18	0,14 (0,05) -71,97 [-77,52; -66,42]; < 0,0001
	N	MW (SD) Veränderung zu Baseline ^j , MW (SEM)
Veränderung des Wachstums (Körpergewicht, z-score) (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	-0,63 (1,29)
Veränderung zu Monat 6 ^k	18	-0,57 (1,26) 0,06 (0,08)
Veränderung des Wachstums (Körpergröße, z-score) (ILLUMINATE-B)		
Baseline	18	-0,09 (1,14)
Veränderung zu Monat 6 ^k	18	0,05 (1,25) 0,14 (0,09)
Nierensteinereignisse ^f (ILLUMINATE-B), Ereignisse pro 100 Personentage ^{l,m} , <i>ergänzend dargestellt</i>		
Screening	18	0,12 [0,02; 0,87]

Endpunkt	Lumasiran	
	N	MW (SD) LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert
Primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6)	18	0,07 [0; 0,14]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz ^q [95%-KI]; p-Wert
PedsQL Gesamtscore ^{n,o} (ILLUMINATE-A)					
Baseline ^p	13	77,2 (18,7)	7	87,0 (14,9)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	3,2 [-3,0; 9,3]	7	3,9 [-4,1; 11,9]	-0,8 [-11,5; 10,0]; 0,8823
KDQOL-36 ^r (ILLUMINATE-A), PCS ^s					
Baseline ^p	11	50,4 (6,3)	5	52,2 (8,2)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,9 [-6,4; 4,6]	5	0,6 [-7,0; 8,3]	1,6 [-11,2; 8,1]; 0,7327
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), MCS ^s					
Baseline ^p	11	52,3 (12,1)	5	56,0 (3,8)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,1 [-6,2; 6,0]	5	-4,0 [-12,4; 4,5]	3,8 [-6,9; 14,6]; 0,4518
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Krankheitslast der Nierenerkrankung ^o					
Baseline ^p	12	65,1 (23,8)	5	68,8 (33,1)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	9,1 [-3,3; 21,5]	5	1,5 [-17,1; 20,1]	7,6 [-15,0; 30,3]; 0,4808
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Symptome und Probleme der Nierenerkrankung ^o					
Baseline ^p	12	76,5 (29,9)	5	88,6 (11,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	7,6 [-4,3; 19,6]	5	8,8 [-9,0; 26,5]	-1,1 [-23,5; 21,3]; 0,9171
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ^o					

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95%-KI]	LS-Mean-Differenz ^q [95%-KI]; p-Wert
Baseline ^p	11	84,1 (16,5)	5	93,1 (7,1)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	1,3 [-6,1; 8,7]	5	-3,3 [-13,7; 7,1]	4,6 [-8,7; 18,0]; 0,4620

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
ILLUMINATE-A	26	22 (84,6)	13	9 (69,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse ^t					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ILLUMINATE-A	26	1 (3,8)	13	0	n. b.
UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A, MedDRA-Systemorganklasse , Preferred Term ^u					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26	4 (15,4)	13	1 (7,7)	_v
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26	11 (42,3)	13	0	_w
Erythem an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	_w
Schmerzen an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	_w
Reaktion an der Injektionsstelle	26	6 (23,1)	13	0	_w
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26	11 (42,3)	13	5 (38,5)	_v

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle RR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Rhinitis	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	- ^v
Infektion der oberen Atemwege	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	- ^v
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	- ^v
Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen	26	5 (19,2)	13	2 (15,4)	- ^v
Erkrankungen des Nervensystems	26	7 (26,9)	13	3 (23,1)	- ^v
Kopfschmerzen	26	3 (11,5)	13	3 (23,1)	- ^v
Psychiatrische Erkrankungen	26	3 (11,5)	13	0	- ^w
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	- ^v
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26	3 (11,5)	13	0	- ^w

Endpunkt	Lumasiran	
	N	n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
ILLUMINATE-B	18	18 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
ILLUMINATE-B	18	1 (5,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse ^q		
ILLUMINATE-B	18	0
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		

ILLUMINATE-B	18	0
<p>a) Wenn zu einem Erhebungszeitpunkt (nach Baseline) mehrere Urinproben gesammelt wurden, so wurde der Median aus allen validen 24h-Urinproben zu den entsprechenden Messzeitpunkten gebildet.</p> <p>b) Berechnet mittels MMRM; das MMRM berücksichtigte den korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Studienvsiten und Behandlungen als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte. Die Studienvsiten gingen als kategoriale Variable ins Modell ein.</p> <p>c) Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.</p> <p>d) VAS aus EQ-5D-5L und EQ-5D-Y gepoolt. Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.</p> <p>e) Effektschätzer wurden mittels ANCOVA berechnet, welche die korrespondierenden Baseline-Werte, den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ($> 1,70$ vs. $\leq 1,70$ mmol/24h/1,73m²)) und das Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) als Kovariaten berücksichtigt.</p> <p>f) Ein Nierensteinereignis war definiert als Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.</p> <p>g) Ereignisrate berechnet aus der (Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl der Gesamt-Personentage unter Risiko) * 100.</p> <p>h) Baseline ist der Mittelwert aus allen Erhebungen, die vor der ersten Gabe Lumasiran erhoben wurden. Berechnet mittels MMRM. Es wurde geprüft, ob die Nullhypothese, der mittleren prozentualen Veränderung zu Baseline gleich null entspricht. Das MMRM berücksichtigte die Studienvsiten und den Oxalat-Kreatinin-Quotient zu Baseline als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte.</p> <p>i) Es wurde der Mittelwert aus den zugehörigen Erhebungen der Messzeitpunkte (Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6) gebildet.</p> <p>j) Baseline ist der letzte Messwert vor Gabe der ersten Dosis Lumasiran.</p> <p>k) Wurden mehrere Messwerte zu einer Visite erhoben, so wurde der Mittelwert der Messwerte herangezogen. Es wurden nur Erhebungen zu geplanten Visiten berücksichtigt.</p> <p>l) Ereignisrate berechnet aus der Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl Patiententage des entsprechenden Beobachtungszeitraums.</p> <p>m) Die Anzahl der zugrundeliegenden Personentage war folgendermaßen definiert: Screening: Dauer ab Gabe der Einverständniserklärung bis zum Tag der ersten Dosis Lumasiran. Primäre Behandlungsphase: Dauer ab dem Tag der ersten Dosis Lumasiran bis entweder Dosisgabe zu Studienmonat 6 oder bis zum Datum der 6-Monatsvisite für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Lumasiran vorzeitig abbrechen.</p> <p>n) Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.</p> <p>o) Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.</p> <p>p) Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.</p> <p>q) Effektschätzer wurden mittels MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ($> 1,70$ vs. $\leq 1,70$ mmol/24h/1,73m²)) sowie die Werte zu Baseline als fixe Effekte dienten.</p> <p>r) Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.</p> <p>s) Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.</p> <p>t) Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.</p> <p>u) Erleidet eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.</p> <p>v) Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors.</p> <p>w) Für diese Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; PCS: Physical Component Summary; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; vs: versus</p>		

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

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

ca. 50–880 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Lumasiran (Hyperoxalurie)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 14.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lumasiran wie folgt ergänzt:

Lumasiran

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2020):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Lumasiran:

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, Vorteile beim klinischen Parameter Oxalatkonzentration im Urin
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo

Studie ILLUMINATE-B: Nicht-kontrollierte Studie

Mortalität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten

Morbidität

Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert

Oxalatkonzentration im 24h-Urin (mmol/24h/1,73m²) (ILLUMINATE-A)

Baseline-Wert	26	1,84 (0,60)	13	1,79 (0,68)	-
Monat 3 ^a bis 6 ^a im Vergleich zu Baseline ^b in Prozent (%)	26	0,61 (0,17) -65,39 [-71,32; -59,45]	13	1,49 (0,65) -11,84 [-19,53; -4,15]	-53,55 [-62,31; -44,78]; < 0,001

EQ-5D-VAS^d (ILLUMINATE-A)

Baseline-Wert	24	83,3 (18,0)	12	83,9 (16,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline ^c	23	3,5 [-1,1; 8,0]	11	-1,8 [-8,4; 4,8]	5,3 [-2,7; 13,3]; 0,1849 ^e
	N	Ereignisrate [95 %-KI]	N	Ereignisrate [95 %-KI]	

Nierensteinereignisse^f (ILLUMINATE-A), Ereignisse pro 100 Personentage^g, ergänzend dargestellt

Screeningphase	26	0,74 [0,38; 1,42]	13	0	-
6-monatige doppelt verblindete Phase	26	0,30 [0,17; 0,51]	13	0,18 [0,07; 0,48]	-

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



Endpunkt	N	Lumasiran			
		MW (SD) LS-Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert			
Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol) in Spontanurinproben (ILLUMINATE-B)					
Baseline	18	0,63 (0,43)			
Monat 3 ^h bis 6 ^h im Vergleich zu Baseline ^l in Prozent (%)	18	0,14 (0,05) -71,97 [-77,52; -66,42]; < 0,0001			
	N	MW (SD) Veränderung zu Baseline ^l , MW (SEM)			
Veränderung des Wachstums (Körpergewicht, z-score) (ILLUMINATE-B)					
Baseline	18	-0,63 (1,29)			
Veränderung zu Monat 6 ^k	18	-0,57 (1,26) 0,06 (0,08)			
Veränderung des Wachstums (Körpergröße, z-score) (ILLUMINATE-B)					
Baseline	18	-0,09 (1,14)			
Veränderung zu Monat 6 ^k	18	0,05 (1,25) 0,14 (0,09)			
Nierensteinereignisse ^f (ILLUMINATE-B), Ereignisse pro 100 Personentage ^{l, m} , ergänzend dargestellt					
Screening	18	0,12 [0,02; 0,87]			
Primäre Behandlungsphase (bis Studienmonat 6)	18	0,07 [0; 0,14]			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean-Differenz ^q [95 %-KI]; p-Wert
PedsQL Gesamtscore ^{n, o} (ILLUMINATE-A)					
Baseline ^p	13	77,2 (18,7)	7	87,0 (14,9)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	3,2 [-3,0; 9,3]	7	3,9 [-4,1; 11,9]	-0,8 [-11,5; 10,0]; 0,8823
KDQOL-36 ^r (ILLUMINATE-A), PCS ^s					
Baseline ^p	11	50,4 (6,3)	5	52,2 (8,2)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,9 [-6,4; 4,6]	5	0,6 [-7,0; 8,3]	1,6 [-11,2; 8,1]; 0,7327
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), MCS ^s					
Baseline ^p	11	52,3 (12,1)	5	56,0 (3,8)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	-0,1 [-6,2; 6,0]	5	-4,0 [-12,4; 4,5]	3,8 [-6,9; 14,6]; 0,4518
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Krankheitslast der Nierenerkrankung ^o					
Baseline ^p	12	65,1 (23,8)	5	68,8 (33,1)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	9,1 [-3,3; 21,5]	5	1,5 [-17,1; 20,1]	7,6 [-15,0; 30,3]; 0,4808
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Symptome und Probleme der Nierenerkrankung ^o					
Baseline ^p	12	76,5 (29,9)	5	88,6 (11,0)	-
Veränderung Monat 6 zu Baseline	12	7,6 [-4,3; 19,6]	5	8,8 [-9,0; 26,5]	-1,1 [-23,5; 21,3]; 0,9171



Endpoint	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) LS Mean [95 %-KI]	LS-Mean-Differenz ^q [95 %-KI]; p-Wert
KDQOL-36 (ILLUMINATE-A), Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben ^o					
Baseline ^p	11	84,1 (16,5)	5	93,1 (7,1)	–
Veränderung Monat 6 zu Baseline	11	1,3 [–6,1; 8,7]	5	–3,3 [–13,7; 7,1]	4,6 [–8,7; 18,0]; 0,4620
Nebenwirkungen					
Endpoint	Lumasiran		Kontrolle		Lumasiran vs. Kontrolle
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
ILLUMINATE-A	26	22 (84,6)	13	9 (69,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse ^t					
ILLUMINATE-A	26	0	13	0	n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ILLUMINATE-A	26	1 (3,8)	13	0	n. b.
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm in der Studie ILLUMINATE-A, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ^u					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26	4 (15,4)	13	1 (7,7)	– ^v
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26	11 (42,3)	13	0	– ^w
Erythem an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	– ^w
Schmerzen an der Injektionsstelle	26	3 (11,5)	13	0	– ^w
Reaktion an der Injektionsstelle	26	6 (23,1)	13	0	– ^w
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26	11 (42,3)	13	5 (38,5)	– ^v
Rhinitis	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	– ^v
Infektion der oberen Atemwege	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	– ^v
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	– ^v
Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen	26	5 (19,2)	13	2 (15,4)	– ^v
Erkrankungen des Nervensystems	26	7 (26,9)	13	3 (23,1)	– ^v
Kopfschmerzen	26	3 (11,5)	13	3 (23,1)	– ^v
Psychiatrische Erkrankungen	26	3 (11,5)	13	0	– ^w
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26	2 (7,7)	13	2 (15,4)	– ^v
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26	3 (11,5)	13	0	– ^w



Endpunkt	Lumasiran	
	N	n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt		
ILLUMINATE-B	18	18 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
ILLUMINATE-B	18	1 (5,6)
Schwere unerwünschte Ereignisse ^a		
ILLUMINATE-B	18	0
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
ILLUMINATE-B	18	0

^a Wenn zu einem Erhebungszeitpunkt (nach Baseline) mehrere Urinproben gesammelt wurden, so wurde der Median aus allen validen 24h-Urinproben zu den entsprechenden Messzeitpunkten gebildet.

^b Berechnet mittels MMRM; das MMRM berücksichtigte den korrespondierenden Wert zu Baseline als kontinuierliche feste Kovariate, die Studienvisiten und Behandlungen als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte. Die Studienvisiten gingen als kategoriale Variable ins Modell ein.

^c Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

^d VAS aus EQ-5D-5L und EQ-5D-Y gepoolt. Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

^e Effektschätzer wurden mittels ANCOVA berechnet, welche die korrespondierenden Baseline-Werte, den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²)) und das Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) als Kovariaten berücksichtigt.

^f Ein Nierensteinereignis war definiert als Auftreten mindestens eines der folgenden Ereignisse: Aufsuchen einer Ärztin/eines Arztes aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage, makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

^g Ereignisrate berechnet aus der (Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl der Gesamt-Personentage unter Risiko) * 100.

^h Baseline ist der Mittelwert aus allen Erhebungen, die vor der ersten Gabe Lumasiran erhoben wurden. Berechnet mittels MMRM. Es wurde geprüft, ob die Nullhypothese der mittleren prozentualen Veränderung zu Baseline gleich null entspricht. Das MMRM berücksichtigte die Studienvisiten und den Oxalat-Kreatinin-Quotient zu Baseline als feste Effekte und die Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte.

ⁱ Es wurde der Mittelwert aus den zugehörigen Erhebungen der Messzeitpunkte (Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6) gebildet.

^j Baseline ist der letzte Messwert vor Gabe der ersten Dosis Lumasiran.

^k Wurden mehrere Messwerte zu einer Visite erhoben, so wurde der Mittelwert der Messwerte herangezogen. Es wurden nur Erhebungen zu geplanten Visiten berücksichtigt.

^l Ereignisrate berechnet aus der Gesamtanzahl der Nierensteinereignisse dividiert durch die Anzahl Patiententage des entsprechenden Beobachtungszeitraums.

^m Die Anzahl der zugrundeliegenden Personentage war folgendermaßen definiert: Screening: Dauer ab Gabe der Einverständniserklärung bis zum Tag der ersten Dosis Lumasiran. Primäre Behandlungsphase: Dauer ab dem Tag der ersten Dosis Lumasiran bis entweder Dosisgabe zu Studienmonat 6 oder bis zum Datum der 6-Monatsvisite für Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Lumasiran vorzeitig abbrachen.

ⁿ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.

^o Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

^p Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

^q Effektschätzer wurden mittels MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²)) sowie die Werte zu Baseline als fixe Effekte dienten.

^r Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.

^s Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.

^t Definiert als: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben ODER lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich ODER Tod im Zusammenhang mit einem UE.

^u Erleidet eine Testperson mehr als ein UE in den entsprechenden Systemorganklassen oder Preferred Terms, so wurde die betreffende Person nur einmal in der entsprechenden Kategorie gezählt.

^v Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors.

^w Für diese Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

Verwendete Abkürzungen:

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



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

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 (PH1)
ca. 50 bis 880 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Lumasiran	313 940,76 € – 941 822,28 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Lumasiran zur Behandlung der Hyperoxalurie 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 30. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Lumasiran 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 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 9. Juni 2021 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:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.1.2 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"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 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 Ärztesellschaften 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 Lumasiran (Hyperoxalurie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumasiran (Hyperoxalurie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lumasiran
- **Handelsname:** Oxlumo
- **Therapeutisches Gebiet:** Hyperoxalurie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-622)

Modul 1

(pdf 208,74 kB)

Modul 2

(pdf 248,80 kB)

Modul 3

(pdf 716,30 kB)

Modul 4

(pdf 9,34 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2.13 MB)

Bewertung der Therapeutenkosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 302.72 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.05.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 **per E-Mail** 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:

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

(doc 155,50 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 Ärztesellschaften 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 **22.04.2021** 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 - Lumasiran - 2021-01-01-D-622*). 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 wird am 10.05.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/639/>

01.04.2021 - Seite 2 von 3

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.05.2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Alnylam Germany GmbH	22.04.2021
Uniklinikum Essen (Prof. Pape)	17.04.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	17.04.2021
Charité (Prof. Knauf)	20.04.2021
Uniklinikum Hamburg-Eppendorf (PD Dr. Oh)	20.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2021

4. Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alnylam Germany GmbH						
Schmeil, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rüger, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Thomsen, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Becker, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Uniklinikum Essen						
Pape, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Charité Berlin						
Knauf, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Uniklinikum Hamburg-Eppendorf						
Oh, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Baumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	22.04.2021
Stellungnahme zu	Lumasiran/Oxlumo®
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Maximilianstrasse 35a 80539 München Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Lumasiran (Oxlumo®) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 35a SGB V, die am 01.04.2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde.</p> <p>Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Lumasiran um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen von Lumasiran durch die von der EU-Kommission am 19.11.2020 erteilte Zulassung als belegt.</p> <p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lumasiran wird durch den G-BA im Anwendungsgebiet „Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen“ anhand der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A (ILL-A; ALN-GO1-003) und unterstützend anhand der Studie ILLUMINATE-B (ILL-B; ALN-GO1-004) durchgeführt. Die Studie ILL-A stellt eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie (Randomised Controlled Trial, RCT) mit Erwachsenen und Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran dar. Unterstützend wurde des Weiteren die offene, einarmige Phase III-Studie ILL-B mit Kindern im Alter von < 6 Jahren dargestellt. In beiden Studien umfasst die Gesamtstudiendauer fünf Jahre.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Aspekte

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet der PH1

Bei der PH1 handelt es sich um eine schwere, lebensbedrohende, genetisch bedingte Erkrankung, die sich oftmals bereits im Kindesalter manifestiert, jedoch auch erst im Erwachsenenalter zum Vorschein treten kann. Bei der PH1 führt ein Enzymdefekt in der Leber in den Betroffenen zu einer drastischen hepatischen Überproduktion der Oxalsäure, welche als pathologische Ursache der Erkrankung gilt (1).

Durch die sich infolge der konstanten Überproduktion bildenden Oxalat-Kristalle, die nahezu vollständig über den Urin ausgeschieden werden müssen, kommt es in erster Konsequenz zu einer Ablagerung im Nierengewebe. Diese Ablagerungen der Oxalat-Kristalle ziehen chronische Entzündungsprozesse und fibrotische Veränderungen nach sich, sodass die renalen Tubuli der Patienten progressiv irreparabel geschädigt werden (2-4). Auf diese Weise kommt es zu einem fortschreitenden sowie unumkehrbaren Verlust der Nierenfunktion und schlussendlich zu einem terminalen Nierenversagen. Da die Oxalat-Kristalle bei abnehmender Nierenfunktion nicht mehr über den Urin ausgeschieden werden können, lagern sich die Kristalle dann folglich auch im gesamten Körper der Patienten ab, wodurch die Patienten lebensbedrohliche Organschädigungen und somit massive Beeinträchtigungen ihrer körperlichen Funktionen erleiden (5, 6).

Charakteristisch lässt sich zu Beginn der Erkrankung eine Nephrokalzinose und eine vermehrte Nieren-/Harnsteinbildung (Nephro-/Urolithiasis) feststellen. Dementsprechend suchen die meisten PH1-Patienten aufgrund von akuten Koliken, starken Rückenschmerzen, Erbrechen, Hämaturie, Dysurie oder Anurie, bedingt durch die teils schwerwiegenden Steinereignisse, einen Arzt auf (7).

Die Steinbildung tritt bei PH1-Patienten lebenslang auf und kann operative Eingriffe nach sich ziehen. Die Steinereignisse werden von den Patienten aufgrund der starken Schmerzen und der möglichen, daraus

Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>resultierenden Hospitalisierungen als höchst belastend wahrgenommen (8).</p> <p>Mündet der fortschreitende Funktionsverlust der Niere in einem terminalen Nierenversagen, kann dies akut lebensbedrohlich für die Patienten sein und zieht weitere einschränkende Behandlungsmaßnahmen nach sich. Denn durch den Nierenfunktionsverlust besteht eine dauerhafte Dialysepflicht, bei welcher die Patienten durch den Wechsel aus Hämodialyse und nächtlicher Bauchfelldialyse eine enorme psychische Belastung erfahren. Auch eine Transplantation der Niere kann eingeleitet werden, die in der Indikation kombiniert mit der Leber erfolgen sollte (s. u.) und einen hochinvasiven risikoreichen Eingriff darstellt (9, 10).</p> <p>Wie bereits kurz erläutert werden aufgrund des Nierenfunktionsverlustes überschüssige Oxalat-Kristalle immer weniger effizient aus dem Körper ausgeschieden. Dies führt auf Dauer zu einer weiteren drastischen Komplikation der Erkrankung, der systemischen Oxalose, da sich die hohen Oxalat-Konzentrationen dann nicht mehr nur auf den Urin beschränken, sondern insbesondere ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von < 30 ml/min pro 1,73 m² verstärkt auch im Blutplasma vorzufinden sind (11). Im Rahmen dieser systemischen Oxalose lagern sich die im Blutplasma befindlichen Oxalat-Kristalle u. a. in der Retina, dem Gefäß- und Nervensystem, dem Myokard, den Knochen, dem subkutanen Gewebe und vielen weiteren Organen ab. Auf diese Weise werden Entzündungsprozesse und Funktionalitätsstörungen verschiedenster Art hervorgerufen.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dazu gehören beispielsweise Sehstörungen bis hin zur Erblindung, Neuropathien, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen, Hypothyreose, Nekrosen der Haut, Gangräne, Knochenschmerzen und Entwicklungsverzögerungen bei Säuglingen und Kindern. Die hohen Oxalatspiegel im Plasma, welche eine systemische Oxalose bedingen, steigern durch die erhöhte Krankheitslast und die multiple, beeinträchtigende Symptomatik folglich enorm den Leidensdruck der Patienten (bis hin zu suizidalen Gedanken) und ihr Mortalitätsrisiko (12-14).</p> <p>Die PH1 manifestiert sich in den meisten Betroffenen bereits im frühen Kindesalter. Je geringer das Alter der Patienten bei Diagnose ist, desto schwerer sind zumeist die Krankheitsverläufe. So kommt es bei einem Krankheitsausbruch im Säuglings- und Kleinkindalter auch ohne Steinbildung häufig zu einer globalen Nephrokalzinose, die mit einem terminalen Nierenversagen assoziiert ist. Zusätzlich schlägt sich die Erkrankung auf das Wachstum und die Entwicklung der betroffenen Kinder nieder, sodass sie die resultierenden Wachstumsdefizite langfristig nicht aufholen können (15). Jedoch gibt es auch Patienten, welche erst im späteren Verlauf ihres Lebens Steinentwicklungen bei abnehmender Nierenfunktion aufweisen. Das Alter bei Krankheitsausbruch sowie der zeitliche Krankheitsverlauf eines PH1-Patienten sind sehr individuell und dementsprechend stellt sich die PH1 insgesamt sehr heterogen in ihrer Ausprägung und ihrem Verlauf dar. So kann sich selbst der Phänotyp der Erkrankung bei Geschwistern mit gleichem Genotyp unterscheiden.</p> <p>Zur Behandlung der PH1 standen der Gesamtheit der Patientenpopulation bis zur Zulassung von Lumasiran keine verordnungsfähigen, kausal wirkenden Arzneimittel in der GKV-Regelversorgung zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So stellte auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) zur Bestätigung des Orphan-Drug-Status bei der Zulassung von Lumasiran fest, dass derzeit keine zufriedenstellende Methode zur Behandlung der PH1 existiert, die in der EU zugelassen wurde (16).</p> <p>Ein Versuch, Einfluss auf den Oxalatspiegel im Urin und Plasma zu nehmen, ist die Gabe von Vitamin B6 in therapeutischer Dosierung. In sehr wenigen Einzelfällen wurde im Anschluss an die Vitamin B6-Gabe eine Absenkung bzw. Normalisierung der Oxalatwerte beobachtet (1, 17). Insgesamt stellt die Gabe von Vitamin B6 keine adäquate Behandlung der PH1 dar.</p> <p>Daher hatten die Patienten in der Regel bisher lediglich die Möglichkeit, Maßnahmen zu ergreifen, welche zu einer verringerten Auskristallisierung der Oxalat-Verbindungen führen könnten. Dazu wurden Kristallisationshemmer eingesetzt, die ggf. bedingt das Auskristallisieren der Oxalat-Verbindungen beeinträchtigen könnten, die jedoch nicht als adäquate Behandlungsmöglichkeit angesehen werden. Zusätzlich kann der Versuch unternommen werden, die Oxalat-Kristalle durch das Zuführen von sehr großen Flüssigkeitsmengen in den Körperflüssigkeiten zu verdünnen. Allerdings müssten die Patienten hierfür konstant über den ganzen Tag hinweg enorm hohe Flüssigkeitsmengen zuführen, was insbesondere für Kinder sehr schwer bzw. kaum zu bewältigen ist (14, 18). Dementsprechend werden bei Säuglingen und Kleinkindern häufig nasogastrale Sonden eingesetzt. Die Hyperhydratation stellt eine erhebliche Belastung für das tägliche Leben von Betroffenen und Betreuungspersonen dar, da insbesondere Kindern viele soziale sowie allgemeine Aktivitäten verwehrt bleiben und das wiederholte Motivieren der Kinder zum Trinken sowohl die Betroffenen als auch die Betreuungspersonen stark belastet.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Tag der Patienten unterliegt folglich dem ständigen Druck, nicht zu wenig Flüssigkeit aufzunehmen und gleichzeitig nicht zu viel Flüssigkeit beispielsweise durch sportliche Aktivität, Infekte und dergleichen zu verlieren. Darüber hinaus erzeugt die Hyperhydratation, welche rund um die Uhr gewährleistet sein müsste, bei allen Beteiligten, wenn strikt durchgeführt, einen Schlafmangel. Hinzu kommt, dass mit der Hyperhydratation der Oxalatspiegel durch den Verdünnungseffekt zwar gesenkt werden kann, die Krankheitsnoxe jedoch nicht eliminiert wird, weshalb die Patienten ihr Leben lang von der Hyperhydratation abhängig sind und unter der daraus folgenden Belastung leben müssen. Die Hyperhydratation ist für PH1-Patienten, insbesondere für (Klein-) Kinder, keine ernsthaft in Betracht zu ziehende wirksame Therapie und bewirkt keine Aufhaltung des Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Nierenfunktion der betroffenen Patienten nimmt als Resultat stetig oder aber plötzlich ab und mündet im Verlauf der Erkrankung gesichert in einem lebensbedrohlichen, vollständigen Nierenversagen (5, 6, 10, 19). Erleiden die PH1-Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, so wird eine tägliche Hämodialyse, eine nächtliche Bauchfelldialyse oder eine Kombination der beiden durchgeführt, um die Plasmakonzentration des Oxalats zu erniedrigen, auch wenn dies teils nur unzureichend erfolgen kann (6, 14). Diese Form der Nierenersatztherapie geht mit einer enormen zeitlichen und psychischen Belastung für die Patienten einher. Ein intakter schulischer oder beruflicher Alltag sowie das Führen eines aktiven, erfüllenden Soziallebens wird durch den hohen Zeitaufwand dieser Therapie für Patienten und ihre Betreuungspersonen unmöglich (8). Zudem wird im klinischen Alltag auch eine „Dialysemüdigkeit“ bis hin zu suizidalen Gedanken der Patienten durch die massive Belastung der Dialyse beobachtet.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Und doch kann auch die Dialyse den Progress der Erkrankung nicht aufhalten, denn die hohen Mengen der Oxalat-Kristalle können nicht fortwährend aus dem Körper beseitigt werden. In dem Zeitraum zwischen den Dialysesitzungen steigen die Oxalatspiegel im Plasma stark an, sodass sich wiederum Oxalat-Kristalle in verschiedenen Geweben ablagern und so die Entwicklung einer systemische Oxalose weiterhin begünstigen können. Die Dialyse stellt somit lediglich eine überbrückende Behandlungsmaßnahme dar. So schließt auch das COMP, dass derzeit keine zufriedenstellende Methode zur Behandlung der PH1 existiert, die in der EU zugelassen wurde (16).</p> <p>Die derzeit einzige verfügbare kurative Therapie der PH1 ist die stark invasive, kombinierte Transplantation der Leber und der Niere, um die stark geschädigte Niere durch ein intaktes Organ zu ersetzen und mit dem Ersatz der Leber den Ursprungsort der Erkrankung zu eliminieren, damit die neue Niere dauerhaft intakt bleibt. Die generelle Durchführbarkeit sowie der Zeitpunkt der Transplantation wird in der Praxis patientenindividuell und nach Verfügbarkeit der zu transplantierenden Organe bestimmt (20, 21). Bei Patienten mit einem Niereninsuffizienzstadium < 3b kann eine präemptive Lebertransplantation erwogen werden (14). Dennoch handelt es sich hierbei um einen invasiven und folglich risikobehafteten Eingriff. Gerade für Säuglinge und Kleinkinder ist die Verfügbarkeit eines Transplantats sehr problematisch.</p> <p>Zur Behandlung der PH1 fehlte es somit bisher an wirksamen medikamentösen Therapien, welche zielgerichtet die hepatische Überproduktion des Oxalats angehen und es ermöglichen, die folgenschweren Schädigungen der Oxalat-Ablagerungen abzuwenden.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Lücke im therapeutischen Bedarf kann nun durch Lumasiran gedeckt werden. Lumasiran besteht aus synthetischen, kurzen Ribonukleinsäure (RNA)-Abschnitten (small interfering RNA, siRNA), welche mithilfe des natürlichen Wirkprinzips der RNA-Interferenz in die endogene Synthese der Oxalsäure eingreifen und deren Überproduktion effektiv bis in den Normbereich verringern (22).</p> <p>Im Rahmen der doppelblinden Studie ILL-A mit PH1-Patienten in einem Alter von ≥ 6 Jahren konnte in den mit Lumasiran behandelten Studienteilnehmern im Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung eine signifikante Senkung des Oxalatspiegels sowohl im Urin als auch im Plasma beobachtet werden.</p> <p>Auch die Ergebnisse der offenen, einarmigen Studie ILL-B mit PH1-Patienten in einem Alter von < 6 Jahren stützen diese Ergebnisse, da auch bei den hier untersuchten Kindern eine signifikante Senkung bzw. Normalisierung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma erreicht werden konnte.</p> <p>Auf Grundlage dieser Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Lumasiran einen deutlichen Effekt auf die Eliminierung der Krankheitsnoxe der PH1 aufweist und es auf diese Weise zu einer verminderten Auskristallisierung der Oxalsäure sowie zu einer verminderten Ablagerung der entzündungsfördernden Oxalat-Verbindungen kommt. Dadurch wird schlussendlich die Aussicht gegeben, die massive Krankheitslast der PH1 für die Patienten deutlich abzumildern und folglich die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.</p>	<p>Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren.</p> <p>Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden, können von einer frühen Initiierung der Therapie profitieren, sodass die Funktionalität der Niere aufrechterhalten bleiben und höchst schmerzhafteste Steinereignisse abgewendet werden können.</p> <p>Aber auch PH1-Patienten in einem späteren Stadium können von der Behandlung mit Lumasiran profitieren, da weitere Schädigungen der Niere abgemildert werden können. Darüber hinaus gilt es, die schweren Folgen der systemischen Oxalose der Patienten zu verhindern sowie ggf. notwendige Dialyse-Sitzungen, welche mit massiven Einschränkungen des täglichen Lebens und einer enormen psychischen Belastung für die Patienten einhergehen, zu reduzieren und bestenfalls sogar die Notwendigkeit einer Transplantation zu vermeiden.</p> <p>Zusammenfassend stellt Lumasiran eine wichtige Option zur Schließung der enormen Versorgungslücke in Bezug auf die Behandlung der PH1 dar. Denn mit Lumasiran steht PH1-Patienten aller Altersgruppen erstmalig ein zielgerichtetes Medikament zur wirksamen und kausalen Behandlung der Erkrankung zur Verfügung.</p> <p>Spezifische Aspekte der Nutzenbewertung des G-BA</p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden Alnylam genannt) bezieht im Folgenden zu verschiedenen spezifischen Anmerkungen Stellung.</p> <p><u>Übersicht der spezifischen Aspekte in der Nutzenbewertung des G-BA, zu denen Alnylam Stellung beziehen möchte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studiendesign und Studienpopulation <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Beschreibung der Randomisierungsmethode 1.2. Anzahl der Patienten bei Einführung der jeweiligen Amendments der Studien ILL-A und ILL-B 	<p>Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.3. Informationen zu Protokollverletzungen in der Studie ILL-A</p> <p>2. Erhebung und Relevanz einzelner Endpunkte der Studien ILL-A und ILL-B</p> <p>2.1. Patientenrelevanz der Endpunkte <i>Veränderung des Oxalatspiegels im Urin</i> und <i>Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i></p> <p>2.2. Standardisierte Erhebung des Oxalatspiegels im Urin in den Studien ILL-A und ILL-B</p> <p>2.3. Schwellenwerte für die Auswertung des Oxalatspiegels im Urin</p> <p>2.4. Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zur Baseline in der Studie ILL-B</p> <p>2.5. Informationen zur standardisierten Auswertung der Nephrokalzinose in den Studien ILL-A und ILL-B</p> <p>2.6. Operationalisierung des Endpunktes <i>Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der Vineland Adaptive Behavior Scale, Version 2 (VABS-II)</i> der Studie ILL-B</p> <p>3. Auswertung und Ergebnisse zu Daten der Studie ILL-A</p> <p>3.1. Auswertung der Ergebnisse der Euro Quality of Life Health State Profile Questionnaire Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) mit dem Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modell unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3.2. Auswertung der Ergebnisse des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p>3.3. Auswertung der Ergebnisse des Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire™-36 v.1.0 (KDQoL™-36) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p>3.4. Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) in der Studie ILL-A unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
1. Studiendesign und Studienpopulation		
Abschn. 4.2, S. 73	1.1 Beschreibung der Randomisierungsmethode <u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 4.2 an: „Die Randomisierung erfolgte über ein Interactive Response System (IRS), die Randomisierungsmethode wurde jedoch nicht dargelegt.“ <u>Ausführungen von Alnylam:</u> Die Randomisierung zu den jeweiligen Behandlungsarmen der Studie ILL-A wird ausführlich im referenzierten Randomization and Blinding Plan beschrieben (23). Patienten, welche gemäß der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden 2:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert und bekamen die erste Dosis Lumasiran oder Placebo an Tag 1. Die Randomisierung wurde unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors mittlere Oxalatkonzentration im Urin > 1,70 mmol/24 h/1,73 m ² vs. ≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m ² zur Baseline durchgeführt. Der Studiensponsor blieb bis zur ersten Interimsanalyse für die primäre Analyse der Effektivität verblindet. Die Analyse erfolgte, wenn der letzte Patient die sechsmonatige Untersuchung abgeschlossen hatte.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Anylam Germany GmbH (im Weiteren Anylam genannt)

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)
	Aus Sicht von Anylam wurde die Randomisierungssequenz gemäß den präspezifizierten Angaben des Randomisierungsplans und folglich adäquat erzeugt.	
Abschn. 2.2, S. 16-17 und S. 21	<p>1.2 Anzahl der Patienten bei Einführung der jeweiligen Amendments der Studien ILL-A und ILL-B</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.2 an: „Genaue Angaben zur Anzahl bereits eingeschlossener Personen zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der jeweiligen Amendments liegen nicht vor.“</p> <p><u>Ausführungen von Anylam:</u></p> <p>In der Studie ILL-A waren vor dem Inkrafttreten des Amendment 2 am 19. März 2019 bereits fünf Teilnehmer in der Studie eingeschlossen.</p> <p>In der Studie ILL-B waren vor dem Inkrafttreten des Amendment 1 am 09. August 2019 bereits neun Studienteilnehmer und dann vor dem Inkrafttreten des Amendment 2 am 04. Mai 2020 bereits alle an der Studie teilnehmenden Patienten eingeschlossen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
Abschn. 4.2, S. 73 und 74	<p>1.3 Informationen zu Protokollverletzungen in der Studie ILL-A</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 4.2 an: „Es traten bei 4 Testpersonen insgesamt 5 wesentliche Protokollverletzungen auf. Es bleibt unklar, in welchem Arm diese stattfanden. Es wird jedoch von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Die Studienteilnehmer mit Protokollverletzung/en in der Studie ILL-A teilen sich wie folgt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleichsarm: 1 Studienteilnehmer mit zwei wesentlichen Protokollverletzungen - Lumasiran-Arm: 3 Studienteilnehmer mit je einer wesentlichen Protokollverletzung <p>Alnylam teilt die Ansicht des G-BA, dass von keinem verzerrenden Effekt aufgrund der Protokollverletzungen auszugehen ist.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
2. Erhebung und Relevanz der Endpunkte der Studien ILL-A und ILL-B		
Abschn. 2.3.2, S. 27 und 28	<p>2.1 Patientenrelevanz der Endpunkte <i>Veränderung des Oxalatspiegels im Urin und Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Als Laborparameter stellt die Oxalatkonzentration im Urin keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Beurteilung der Diagnostik und Therapiesteuerung erscheint die Oxalatkonzentration im Urin jedoch ein wichtiger Endpunkt zu sein und wird daher ergänzend dargestellt.“</p> <p>und</p> <p>„Der Laborparameter „Oxalatkonzentration im Plasma“ bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die Erkrankten ab und ist daher nicht per se patientenrelevant.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der PH1 handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, bei welcher aufgrund eines genetisch bedingten Enzymdefekts pathologische Mengen von Oxalsäure in der Leber gebildet werden. Die im starken Übermaß produzierte Oxalsäure kristallisiert aus und lagert sich daraufhin vorerst in den Harnwegen und der Niere ab (5, 24). Diese Oxalat-Ablagerungen ziehen für die PH1-Patienten schwere Folgen nach sich, denn sie verkalken die Nieren, was mit einer Nephrokalzinose und einer lebenslangen Urolithiasis einhergeht.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird. Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird.</p> <p>Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>Die Oxalat-Kristalle verursachen chronische Entzündungsreaktionen und fördern somit fibrotische Prozesse, sodass die renalen Tubuli fortschreitend geschädigt werden (2, 3). In den PH1-Patienten bewirken die toxischen Mengen des Oxalats unmittelbar entweder bereits im Säuglings- oder Kindesalter oder aber auch im Erwachsenenalter einen Verlust ihrer Nierenfunktion. Durch die geschädigten Nieren und die damit einhergehende ineffiziente Ausscheidung des in exzessiven Mengen vorliegenden Oxalats kommt es in den PH1-Patienten zum Anstieg des Oxalatspiegels im Plasma. Diese Erhöhung des Plasmaoxalatspiegels hat gravierende Folgen für sämtliche Organsysteme der Betroffenen, da die Oxalat-Kristalle nun körperweit Entzündungsprozesse und Funktionalitätsstörungen bewirken. Patienten mit einer systemischen Oxalose leiden, wie zuvor bereits ausführlich beschrieben, unter multiplen Symptomen wie Sehstörungen, Herz-Kreislauf-erkrankungen, Hautveränderungen, massiven Gedeihstörungen, Neuropathien und Schmerzen, was großen Einfluss auf ihre Krankheitslast und ihre Mortalität hat.</p> <p>Die Höhe des Oxalatspiegels im Urin korreliert sowohl mit der Häufigkeit auftretender Nierensteine als auch mit dem Eintreten eines Nierenversagens und ist unabhängig von Alter und eGFR der Patienten bei Diagnose (21, 25). Wie bereits durch den G-BA angebracht wird die Urinoxalatkonzentration darüber hinaus zu diagnostischen Zwecken bzw. zur Untersuchung des Fortschreitens der PH1 sowie zur Fällung von Therapieentscheidungen herangezogen.</p>	<p>Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren. Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p> <p>Aus den Daten lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>Entscheidend ist hierbei, dass <u>der Oxalatspiegel im Urin nicht von dem Oxalatspiegel im Plasma zu trennen ist, da beide Parameter unmittelbar miteinander verknüpft</u> sind. Solange die Nierenfunktion eine adäquate Ausscheidung des Oxalats gewährleistet, ist der Oxalatspiegel im Urin in der Versorgungspraxis von hoher Relevanz. Wenn jedoch die Nierenfunktion abnimmt, sinkt die Filtrationskraft der Niere. Dadurch sinkt entsprechend der Oxalatspiegel im Urin, während der Oxalatspiegel im Plasma wiederum ansteigt. <u>Somit hängt die Relevanz beider Oxalatspiegel, sowohl des Spiegels im Urin als auch im Plasma, von der Nierenfunktion des PH1-Patienten ab.</u></p> <p>Die Folgen eines steigenden Oxalatspiegels im Urin beziehen sich zumeist auf die renalen Aspekte der PH1-Symptomatik, während die Folgen des Oxalatspiegels im Plasma vielmehr die systemische Symptomatik eines PH1-Patienten abbildet. Es hängt somit vom Krankheitsstadium der PH1 ab, welcher der Endpunkte für den Patienten und die Klinik zu einem gegebenen Zeitpunkt am geeignetsten bzw. relevanter ist. Das ist auch der Grund, warum der Oxalatspiegel im Plasma im Dossier sowohl auf Basis des Full Analysis Sets (FAS; in Form von Sensitivitätsanalysen) als auch auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets vorgenommen wurde. Das Plasma Oxalate Analysis Set beinhaltet ausschließlich Patienten, bei denen der Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline bereits auf $\geq 1,5 \times$ Lower Limit of Quantitation (LLOQ) erhöht war. In beiden Patientenpopulation konnte der Plasmaoxalatspiegel deutlich gesenkt werden.</p>	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde.</p> <p>In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>Zusammenfassend ist das im Übermaß gebildete Oxalat als unmittelbare Krankheitsnoxe der PH1 und entsprechend als entscheidender Ausgangspunkt für sämtliche Folgeschäden der PH1 zu verstehen. Die kausale Therapie der PH1 kann nur dann erfolgen, wenn die endogene Überproduktion des Oxalats gezielt behandelt und folglich die Oxalatkonzentration effektiv gesenkt bzw. normalisiert werden kann. Der Therapieerfolg einer kausalen Behandlung ist je nach Krankheitsprogress durch die Messung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma nachzuweisen, <u>weshalb die Endpunkte <i>Veränderung des Oxalatspiegels im Urin</i> und <i>Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i> als patientenrelevant zu erachten sind.</u></p>	<p>Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
Abschn. 2.3.2, S. 26	<p>2.2 Standardisierte Erhebung des Oxalatspiegels im Urin in den Studien ILL-A und ILL-B</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „In der Studie ILLUMINATE-A geht aus dem Studienprotokoll nicht hervor, wie eine Schulung der Patientinnen und Patienten und eine Schulung des Urintagebuches durchgeführt wurde, um einen standardisierten Ablauf über die Studienzentren sicherzustellen. Zudem ist nicht ersichtlich wie viele der 24h-Urinsammlungen mithilfe eines Katheters gesammelt wurden“.</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Zur Standardisierung der Urinprobennahmen des 24 h-Sammelurins wurde den Patienten ein entsprechendes Tagebuch sowie durch die Ethikkommissionen in allen Studienzentren genehmigtes Material mit Instruktionen zur Gewinnung von 24 h-Sammelurinproben zur Verfügung gestellt (26). Dieses Material beschreibt u. a. die Schritte und das Material zur Probengewinnung, den notwendigen Dokumentationsumfang, die Handhabung der Auffangbehälter sowie der Probensammlung und den Umgang mit einer potenziell verschütteten Probe. Zusätzlich werden häufig gestellte Fragen beantwortet.</p> <p>Es wurde keine der 24 h-Urinsammlungen mittels Katheter durchgeführt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
Abschn. 2.3.2, S. 26	<p>2.3 Schwellenwerte für die Auswertung des Oxalatspiegels im Urin</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Der pU diskutiert in seinem Dossier nicht, warum unterschiedliche Schwellenwerte (\leq ULN und \leq 1,5xULN) festgelegt wurden und es bleibt unklar welche Rolle diese Schwellenwerte in der Therapiesteuerung spielen.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Die PH1 beruht auf einer endogenen Überproduktion der Oxalsäure um rund das Zwei- bis Fünffache der Norm (4). Sämtliche Symptomatik dieser schweren Erkrankung hängt unmittelbar mit der Menge der sich in den Körperflüssigkeiten befindenden Oxalatverbindungen zusammen, weshalb der Oxalatspiegel im Urin und Plasma mit dem Risiko für das Eintreten eines Nierenversagens korreliert (21, 25, 27, 28). Die Normalisierung des Urinoxalatspiegels mithilfe einer Lebertransplantation ermöglicht es daher durch Entfernung des krankheitsverursachenden Organs, den Krankheitsprogress durch die Unterbindung der Oxalatüberproduktion nachhaltig zu stoppen (9). Durch eine Reduktion der Oxalatexkretion \leq ULN sind die PH1-Patienten in Bezug auf ihre Krankheitsnoxe nicht mehr von einem Gesunden zu unterscheiden, sodass diese Schwelle als hoch relevant erachtet und in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt wurde.</p> <p>Darüber hinaus wurde die „annähernd normale“-Relevanzschwelle von \leq 1,5 x ULN dargestellt. Diese findet in der Klinik Anwendung bei der Diagnose der PH1. Denn lediglich leicht erhöhte Oxalatspiegel im Urin sind nicht zwangsläufig auf eine PH1 zurückzuführen. In einigen Fällen kann auch eine</p>	<p>Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>Hyperoxalurie aufgrund anderer Problematiken vorliegen. Eine Hyperoxalurie liegt dann zwar vor, wenn der Oxalatspiegel im Urin über dem Normbereich liegt, gemäß der PH1-Leitlinien wird jedoch nicht von einer primären Hyperoxalurie ausgegangen, wenn der Urinoxalatspiegel $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ beträgt (6, 14). So kennzeichnet bei der Diagnosestellung die Schwelle von $1,5 \times \text{ULN}$ im Urinoxalatspiegel eine klinisch relevante Abgrenzung der schwerwiegenden PH1 gegenüber milderer Formen der Hyperoxalurie, die nicht der PH1 zugeordnet werden.</p> <p>Die in Ergänzung zu der prozentualen und absoluten Veränderung dargestellten Schwellenwerte des Urinoxalatspiegels von $\leq \text{ULN}$ sowie von $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ wurden in Absprache mit einer Expertenarbeitsgruppe des <i>Kidney Health Initiative</i> in Partnerschaft mit der <i>Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation</i> zur Bestimmung von geeigneten Endpunkten für klinische Studien in der Indikation entwickelt.</p> <p>Weiterhin wurde in einem Beratungsgespräch mit der EMA im Zuge der Studienprotokollerstellung angeraten, die „Normalisierung“ oder „annähernde Normalisierung (bis zu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$)“ aufgrund der eindeutigen Plausibilität des Effektes in Bezug auf seine klinische Relevanz als Krankheitsnoxe als pivotales Therapieziel der Studie zu erwägen (29).</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
Abschn. 4.2, S. 75	<p>2.4 Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten zur Baseline in der Studie ILL-B</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 4.2 an: „So fehlen beispielsweise präzise Beschreibungen (...) welche Spontanurinproben zur Ermittlung des Baselinewerts herangezogen wurden.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Die Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten anhand von Spontanurinproben zur Baseline basiert auf dem Mittel sämtlicher Messungen des Oxalat-Kreatinin-Quotienten während der Studie vor der ersten Dosis. Entsprechend wurde der Mean aus den Messungen einerseits zum Screening gebildet, wo regelhaft drei Spontanurinproben entnommen worden sind, sowie andererseits aus weiteren Spontanurinproben, welche während der Studienphase vor der ersten Dosis entnommen worden sind (beispielsweise auch dann, wenn ein unplanmäßiger Untersuchungstermin vor der ersten Dosierung stattgefunden hat).</p> <p>Bei der Mehrheit der Patienten (n=15) wurde der Oxalat-Kreatinin-Quotient zur Baseline einzig durch die drei Spontanurinproben bestimmt, während bei drei Patienten im Rahmen von nicht planmäßigen Untersuchungen zwei zusätzliche Spontanurinproben berücksichtigt wurden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
Abschn. 2.3.2, S. 31 und 32	<p>2.5 Informationen zur standardisierten Auswertung der Nephrokalzinose in den Studien ILL-A und ILL-B</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Aus den Studienunterlagen für beide Studien ist nicht ersichtlich, ob es für die Durchführung der Ultraschalluntersuchung ein Manual gab, um eine standardisierte Erhebung über die Studienzentren sicherzustellen. Zudem ist in beiden Studien unklar, ob immer dieselbe Person die Bewertung durchgeführt hat.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Die Ultraschalluntersuchungen zur Bestimmung des Schweregrades der Nephrokalzinose wurden durch explizit für die Studie geschultes Personal durchgeführt und zentral geprüft. Die standardisierte Durchführung der bildgebenden Verfahren sind in einem genehmigten detaillierten Manual festgehalten (30-34). Weiterhin erfolgt die Durchführung der zentralen Prüfung ebenfalls auf Basis eines Dokumentes (Imaging Review Charter), das ausführlich die Methodik des Prüfverfahrens darlegt, sodass eine einheitliche Interpretation der Aufnahmen in Bezug auf den Schweregrad der Nephrokalzinose gewährleistet ist (35-37). Die Personen, die die Bewertungen der Ultraschallaufnahmen durchgeführt haben, waren nicht dieselben.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Abschn. 2.3.2, S. 36	<p>2.6 Operationalisierung des Endpunktes <i>Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II</i> der Studie ILL-B</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Die Operationalisierung ist unzureichend beschrieben und nicht nachvollziehbar.“</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Zur Erfassung der persönlichen und sozialen Fähigkeiten der Studienteilnehmer der Studie ILL-B wurde das Instrument VABS-II eingesetzt. Vor dem Hintergrund, dass die Fragebögen von nur sehr wenigen Betreuungspersonen ausgefüllt wurden, wurde kein Zusatznutzen von dem Endpunkt <i>Veränderung des adaptiven Verhaltens anhand der VABS-II</i> abgeleitet und die Daten lediglich aus Gründen der Vollständigkeit deskriptiv dargestellt.</p> <p>Zur Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse wird die Operationalisierung im Folgenden beschrieben. Der Bewertungsbogen für den Elternteil/die Betreuungsperson wurde herangezogen (38), mit dem ein Elternteil/eine Betreuungsperson das adaptive Verhalten des Kindes bewertet. Die Eltern/Betreuungspersonen wurden dazu angehalten, dass immer das gleiche Elternteil/die gleiche Betreuungsperson die Bewertung durchführt. Die Bearbeitung des Fragebogens außerhalb des Studienzentrums war gestattet unter Angabe des Datums.</p> <p>Insgesamt vier Domänen, welche sich wiederum in zwei bis drei Subdomänen mit unterschiedlicher Anzahl von Items unterteilen, wurden ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kommunikation: Zuhören und Verstehen (20 Items), Sprechen (54 Items), Lesen und Schreiben (25 Items) • Alltag: Für sich selbst sorgen (41 Items), Haushaltsversorgung (24 Items), Leben in der Gemeinschaft (44 Items) 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer konnte mit seiner schriftlichen Stellungnahme die Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)“ beheben</p> <p>Die Erhebung des adaptiven Verhaltens erfolgt in der Studie ILLUMINATE-B mittels Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). Der Vineland-II besteht aus den fünf Domänen Kommunikation, Alltagskompetenzen, Sozialisierung, Motorische Fähigkeiten und Problemverhalten. Die Items des Vineland-II können in folgenden Kategorien beantwortet werden: „nie“, „manchmal oder teilweise“ und „normalerweise“. Den Antwortformaten werden Punktwerte von 0 bis 2 zugeordnet.</p> <p>Die Veränderung im Score des Vineland II zwischen Baseline und Monat 6 konnten jedoch lediglich für 3 von 18 Patientinnen und Patienten (16,7 %) berechnet werden.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Soziale Fähigkeiten und Beziehungen: Umgang mit anderen (38 Items), Spiel und Freizeitausnutzung (31 Items), Anpassungsfähigkeit (30 Items) • Körperliche Aktivität: grobmotorische Tätigkeiten (40 Items), feinmotorische Tätigkeiten (36 Items) <p>Die Domäne „maladaptive verhaltenskritische Elemente“ ist laut Handbuch ein optionales Element (39) und wurde als nicht relevant für die Bewertung des adaptiven Verhaltens erachtet, da die Verhaltensweisen (wie z. B. Aggression, impulsives Verhalten, obsessives Verhalten) in der Domäne als nicht relevant in der vorliegenden Indikation erachtet wurden. Stattdessen wurde der Fokus vermehrt auf den Einfluss der Behandlung auf die normale kindliche Entwicklung in Form der Bestimmung des adaptiven Verhaltens gelegt.</p> <p>Innerhalb jeder Subdomäne sind die Items spezifischen Altersbereichen zugeordnet. Für einen Patienten müssen folglich nur die Items des passenden Altersbereichs zum Zeitpunkt der Erhebung ausgefüllt werden. Gleichsam erfolgt die Annotation von Scores des adaptiven Verhaltens immer basierend auf dem Alter des Patienten bei der Untersuchung. Für jedes Item bestehen drei verschiedene Antwortmöglichkeiten, anhand derer beurteilt wird, wie häufig die Person das jeweilige Verhalten zeigt: „Nie“, „manchmal“ oder „teilweise“ sowie „normalerweise“, wobei diese den Werten 0, 1 und 2 zugeordnet werden. Darüber hinaus kann die Antwort „nicht bekannt“ oder „keine Gelegenheit“ gewählt werden.</p>	<p>Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des Endpunktes nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>Die Auswertung erfolgte gemäß des Vineland-II Handbuchs, Kapitel 3 (39). Für die Auswertung werden zuerst die Rohwerte der Subdomänen errechnet. Dazu müssen die basalen und die Ceiling Items gemäß der im Handbuch beschriebenen Methodik identifiziert werden. Im Folgenden erhalten alle ausgefüllten Items nach einem systematischen Vorgehen einen numerischen Score.</p> <p>Wenn mehr als zwei Items einer Subdomäne nicht ausgefüllt oder als „nicht bekannt“ bewertet wurden, wurde in der jeweiligen Domäne kein Score bestimmt. Höhere Rohwerte der Subdomänen indizieren ein günstigeres adaptives Verhalten.</p> <p>Die Rohwerte der Domänen und Subdomänen werden anschließend gemäß der standardisierten Scoring-Tabelle in dem Vineland-II Handbuch in standardisierte Scores überführt. Dazu zählt der altersstandardisierte v-Skalenwert (1-24 Punkte), der die relative Funktionsfähigkeit beschreibt, sowie die Anpassungsfähigkeit. In ähnlicher Weise können die Rohwerte der Subdomänen in Altersäquivalente überführt werden, sodass das durchschnittliche Alter gemäß dem errechneten Wert bestimmt wird.</p> <p>Die Summe der v-Skalenwerte unter Einbezug des Alters der Patienten bildet für jede Domäne Standardwerte (20-160 Punkte), welche wiederum summiert einen Gesamtscore für das adaptive Verhalten ergeben und infolge gemäß Tabelle 4.1 im Vineland-II Handbuch einem kategorialen adaptiven Level</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	„gering“, „mittelmäßig gering“, „adäquat“, „mittelmäßig hoch“ und „hoch“ zugeordnet werden können (39).	
3. Auswertung und Ergebnisse zu Daten der Studie ILL-A		
Abschn. 2.3.2 und 3.3.3, S. 31 und 62	<p>3.1 Auswertung der Ergebnisse der EQ-5D VAS mit dem ANCOVA-Modell unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Es ist unklar, ob die Erziehungsberechtigten das Instrument für jüngere Kinder ausfüllten.“</p> <p>Weiterhin merkt der G-BA in Abschnitt 3.3.3 an: „In der Studie ILLUMINATE-A war laut SAP eine Auswertung als Veränderung in der EQ-5D-VAS zwischen Baseline und Monat 6 mittels ANCOVA geplant. Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung wurde in dem Modell nicht berücksichtigt.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Gemäß den Anweisungen an die Studienzentren war das Studienpersonal dazu angehalten die Studienteilnehmer zu ermutigen, die Bearbeitung des EQ-5D-Y eigenständig durchzuführen. Allerdings konnte Unterstützung durch das Studienpersonal auf Nachfrage erfolgen.</p>	<p>In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von ≥ 18 Jahren die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version) und bei Personen im Alter von < 18 Jahren die VAS des EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) eingesetzt. Laut Studienbericht sollten die Patientinnen und Patienten (auch Kinder) den Fragebogen ohne Unterstützung ausfüllen. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)												
	<p>Die Auswertung der EQ-5D VAS in der Studie ILL-A wurde analog zu den Auswertungen der übrigen dargestellten kontinuierlichen Endpunkte anhand des Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) durchgeführt.</p> <p>Der G-BA gibt korrekt an, dass die Analyse im SAP mittels ANCOVA präspezifiziert war. Die Analyse wird im Folgenden zusätzlich dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wird in der Analyse der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung mittlere Oxalatkonzentration im Urin > 1,70 mmol/24 h/1,73 m² vs. ≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m² zur Baseline in dem Modell berücksichtigt.</p> <p>Tabelle 4-1: Ergebnisse für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ANCOVA</p> <table border="1" data-bbox="302 1114 1317 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="302 1114 824 1198">Studie ILLUMINATE-A</th> <th data-bbox="831 1114 1055 1198">Placebo (N = 13)</th> <th data-bbox="1061 1114 1317 1198">Lumasiran (N = 26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="302 1203 1317 1246">1. Baseline</td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 1251 824 1294">n/N (%)</td> <td data-bbox="831 1251 1055 1294">12/13 (92,3)</td> <td data-bbox="1061 1251 1317 1294">24/26 (92,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 1299 824 1350">MW (SD)^a</td> <td data-bbox="831 1299 1055 1350">83,9 (15,97)</td> <td data-bbox="1061 1299 1317 1350">83,3 (17,96)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)	1. Baseline			n/N (%)	12/13 (92,3)	24/26 (92,3)	MW (SD) ^a	83,9 (15,97)	83,3 (17,96)	<p>den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 in der EQ-5D-VAS.</p>
Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)												
1. Baseline														
n/N (%)	12/13 (92,3)	24/26 (92,3)												
MW (SD) ^a	83,9 (15,97)	83,3 (17,96)												

2. Monat 6		
n/N (%)	11/13 (84,6)	23/26 (88,5)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^b	-1,4 (3,47) [-8,5; 5,6]	3,3 (2,41) [-1,6; 8,3]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{b,c}	4,8 (4,22) [-3,8; 13,4] p = 0,2656	
Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [-0,36; 1,09]	
<p>Quelle: (40)</p> <p>a: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten allgemeinen Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS.</p> <p>b: Die Veränderung des Last Squares (LS)-Mittelwerts (MW) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit jeweiligen korrespondierenden Standard Error of Mean (SEM) sowie das 95 %-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert wurden anhand eines ANCOVA-Modells berechnet, welches die korrespondierenden Baseline-Werte und den Stratifizierungsfaktor Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von $\leq 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ vs. $> 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ als Covariate berücksichtigt. Standen mehrere Proben bei einer post-Baseline Untersuchung zur Verfügung, wurde der MW aus den Proben für diesen Zeitpunkt gebildet.</p> <p>c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		
<p>Der mittlere Wert der EQ-5D VAS, welcher Aufschluss über den von den Studienteilnehmern berichteten allgemeinen Gesundheitszustand gibt, lag zur Baseline bei 83,3 Punkten (SD: 17,96 Punkte) im Lumasiran-Arm und 83,9 Punkten (SD: 15,97 Punkte) im Kontrollarm. Zu Monat 6 verbesserten sich die Werte der EQ-5D VAS im Lumasiran-Arm leicht und blieben im Kontrollarm</p>		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>konstant: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 4,8 [-3,8; 13,4], p-Wert: 0,2656, Hedges' g [95 %-KI]: 0,37 [-0,36; 1,09].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die Ergebnisse der EQ-5D VAS mithilfe der ANCOVA-basierten Analyse sowie unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors die Ergebnisse im Dossier bekräftigen.</p>	
<p>Abschn. 2.3.3, S. 38 und Abschn. 3.4.1, S. 64</p>	<p>3.2 Auswertung der Ergebnisse des PedsQL unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.2 an: „Unklar bleibt, ob die 6- bis 13-jährigen Kinder den für sie altersspezifischen Fragebogen ausgefüllt haben, da das Instrument nicht vorliegt.“ und „In den dazugehörigen Outputs des Studienberichts sowie in Modul 4 erfolgte eine Auswertung nur für einen Gesamtscore und nicht für die einzelnen Skalen.“</p> <p>Weiterhin merkt der G-BA in Abschnitt 3.4.1 an: „Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Zur Erhebung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen sowie bei chronischer Nierenerkrankung wurden altersspezifische Versionen für folgende Altersgruppen eingesetzt: 5-7 Jahre, 8-12 Jahre und 13-18 Jahre gemäß dem Alter der Studienteilnehmer bei der jeweiligen Erhebung (41-43).</p>	<p>In der Studie ILLUMINATE-A wurde für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der PedsQL und das krankheitsspezifische Modul PedsQL End-Stage Renal Disease (ESRD) eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und das krankheitsspezifische Modul ESRD 3.0 die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Der PedsQL</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)																								
	<p>Im Folgenden wird die Analyse des PedsQL inklusive der einzelnen Skalen des PedsQL-ESRD-Moduls und nochmals unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors für die Randomisierung dargestellt.</p> <p>Tabelle 4-2: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse</p> <table border="1" data-bbox="297 866 1332 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 866 824 954">Studie ILLUMINATE-A</th> <th data-bbox="835 866 1059 954">Placebo (N = 8)^a</th> <th data-bbox="1070 866 1332 954">Lumasiran (N = 14)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="297 962 1332 1002">3. Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="297 1010 1332 1050">4. Baseline</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1058 824 1098">n/N (%)</td> <td data-bbox="835 1058 1059 1098">7/8 (87,5)</td> <td data-bbox="1070 1058 1332 1098">13/14 (92,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1106 824 1153">MW (SD)^b</td> <td data-bbox="835 1106 1059 1153">84,8 (21,91)</td> <td data-bbox="1070 1106 1332 1153">85,2 (20,48)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="297 1161 1332 1201">5. Monat 6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1209 824 1257">n/N (%)</td> <td data-bbox="835 1209 1059 1257">7/8 (87,5)</td> <td data-bbox="1070 1209 1332 1257">11/14 (78,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="297 1265 824 1342">Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI]^c</td> <td data-bbox="835 1265 1059 1342">8,7 (4,40) [-0,7; 18,2]</td> <td data-bbox="1070 1265 1332 1342">-1,4 (3,46) [-8,8; 6,0]</td> </tr> </tbody> </table>	Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 8) ^a	Lumasiran (N = 14) ^a	3. Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten			4. Baseline			n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)	MW (SD) ^b	84,8 (21,91)	85,2 (20,48)	5. Monat 6			n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	8,7 (4,40) [-0,7; 18,2]	-1,4 (3,46) [-8,8; 6,0]	<p>besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Das PedsQL-ESRD-Modul besteht aus sieben multidimensionalen Skalen mit insgesamt 34 Items (allgemeine Müdigkeit, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, Interaktion mit Familie und Gleichaltrigen, Sorgen, wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild und Kommunikation). Die Antwortmöglichkeiten und das Auswertungsverfahren stimmen mit</p>
Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 8) ^a	Lumasiran (N = 14) ^a																								
3. Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten																										
4. Baseline																										
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)																								
MW (SD) ^b	84,8 (21,91)	85,2 (20,48)																								
5. Monat 6																										
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)																								
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	8,7 (4,40) [-0,7; 18,2]	-1,4 (3,46) [-8,8; 6,0]																								

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-10,1 (5,77) [-22,5; 2,2] p = 0,1005	<p>dem des PedsQL 4.0 überein. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.</p> <p>Für beide Instrumente gibt es Fragebögen zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren (Alter 5–7, 8–12 oder 13–18 Jahre), und zusätzlich einen Eltern-Proxy-Fragebogen für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren. Laut Studienprotokoll wurde anhand des Alters beim Screening bestimmt, welcher altersspezifische Fragebogen verwendet wird.</p> <p>Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.</p> <p>Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im PedsQL Gesamtscore. Gleichfalls traten</p>
Hedges' g [95 %-KI]	-0,84 [-1,82; 0,16]		
6. Probleme mit Stimmungen/Gefühlen			
7. Baseline			
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)	
MW (SD) ^b	85,0 (17,56)	68,5 (22,40)	
8. Monat 6			
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)	
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	8,0 (4,95) [-2,6; 18,6]	9,9 (3,78) [1,8; 18,0]	
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	1,9 (6,78) [-12,6; 16,5] p = 0,7810		
Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [-0,55; 1,37]		
9. Probleme im Umgang mit Anderen			

10. Baseline			keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Domänen des PedsQL auf (im Beschluss nicht dargestellt). Die Eignung des PedsQL-ESRD-Moduls für die vorliegende Studienpopulation, welche aus Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion besteht, bleibt unklar. Darüber hinaus wurde ausschließlich ein Gesamtscore für das Modul gebildet, dessen Bildung gemäß vorliegender Literatur nicht vorgesehen ist. Der Endpunkt „PedsQL-ESRD-Modul“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)	
MW (SD) ^b	92,9 (14,96)	82,3 (21,08)	
11. Monat 6			
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)	
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	1,3 (4,72) [-8,9; 11,4]	5,1 (3,65) [-2,7; 12,9]	
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	3,8 (6,33) [-9,7; 17,4] 0,5527		
Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,58; 1,33]		
12. Probleme in der Schule			
13. Baseline			
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)	
MW (SD) ^b	86,4 (9,45)	68,1 (27,27)	
14. Monat 6			
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)	
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-0,5 (7,44) [-16,5; 15,5]	-1,5 (5,61) [-13,5; 10,5]	
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-1,0 (10,39) [23,3; 21,3] p = 0,9229		
Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,87; 1,03]		
15. Gesamtscore			

16. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) ^b	87,0 (14,92)	77,2 (18,66)
17. Monat 6		
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	3,9 (3,71) [-4,1; 11,9]	3,2 (2,86) [-3,0; 9,3]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-0,8 (5,01) [-11,5; 10,0] p = 0,8823	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-1,03; 0,86]	
18. Gesamtscore psychosoziale Gesundheit		
19. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) ^b	88,1 (11,56)	72,9 (21,74)
20. Monat 6		
n/N (%)	7/8 (87,5)	11/14 (78,6)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	2,7 (4,57) [-7,1; 12,5]	4,6 (3,46) [-2,8; 12,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	1,9 (6,31) [-11,6; 15,4] p = 0,7689	
Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-0,64; 1,27]	
21. Probleme mit allgemeiner Erschöpfung		

22. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	95,5 (5,94)	75,0 (25,69)
23. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-6,6 (8,04) [-24,5; 11,4]	1,7 (6,90) [-13,6; 17,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	8,3 (11,14) [-16,5; 33,1] p = 0,4733	
Hedges' g [95 %-KI]	0,93 [-0,20; 2,04]	
24. Probleme in Bezug auf die Nierenerkrankung		
25. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	88,6 (16,00)	73,5 (23,58)
26. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	10,0 (4,53) [-0,1; 20,1]	7,5 (3,96) [-1,3; 16,4]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-2,5 (6,12) [-16,1; 11,1] p = 0,6930	
Hedges' g [95 %-KI]	0,45 [-0,63; 1,51]	
27. Probleme durch die Behandlung		

28. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	84,8 (16,08)	76,9 (18,88)
29. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-4,6 (4,17) [-13,8; 4,7]	4,9 (3,57) [-3,0; 12,9]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	9,5 (5,40) [-2,5; 21,5] p = 0,1091	
Hedges' g [95 %-KI]	0,97 [-0,17; 2,08]	
30. Probleme beim Zusammensein mit Familie und Gleichaltrigen		
31. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	97,6 (4,07)	84,2 (14,93)
32. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-11,0 (11,41) [-36,4; 14,5]	-9,7 (9,74) [-31,4; 12,0]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	1,3 (15,81) [-34,0; 36,5] p = 0,9373	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,04 [-1,10; 1,02]	
33. Probleme mit Sorgen		

34. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	93,6 (8,64)	66,5 (19,48)
35. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	0,2 (5,74) [-12,6; 13,0]	5,4 (4,40) [-4,4; 15,2]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	5,2 (7,93) [-12,5; 22,9] p = 0,5277	
Hedges' g [95 %-KI]	0,84 [-0,28; 1,94]	
36. Probleme durch Unzufriedenheit mit dem Aussehen		
37. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	100,0 (0,00)	95,8 (5,89)
38. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-1,9 (6,08) [-15,4; 11,6]	-5,0 (4,93) [-16,0; 6,0]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-3,1 (8,23) [-21,4; 15,2] p = 0,7147	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,51 [-1,58; 0,57]	
39. Probleme mit der Kommunikation		

40. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	85,0 (13,54)	86,0 (15,42)
41. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-1,9 (8,47) [-20,8; 16,9]	0,1 (7,31) [-16,2; 16,4]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	2,0 (11,06) [-22,6; 26,7] p = 0,8568	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,03 [-1,09; 1,03]	
42. ESRD Gesamtscore		
43. Baseline		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) ^b	91,7 (6,35)	76,8 (11,63)
44. Monat 6		
n/N (%)	6/8 (75,0)	8/14 (57,1)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-5,1 (4,14) [-14,3; 4,1]	5,0 (3,37) [-2,5; 12,5]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	10,1 (5,79) [-2,8; 23,0] p = 0,1122	
Hedges' g [95 %-KI]	0,78 [-0,34; 1,86]	
Quelle: (40)		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	<p>a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.</p> <p>b: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten Scores in den jeweiligen Items.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von $\leq 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ vs. $> 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ sowie die Werte zur Baseline als fixe Effekte dienten. Stünden mehrere Proben bei einer post-Baseline Untersuchung zur Verfügung, wurde der MW aus den Proben für diesen Zeitpunkt gebildet.</p> <p>d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die Ergebnisse des PedsQL unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors die Ergebnisse im Dossier bekräftigen.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)									
<p>Abschn. 2.3.3, S. 41 und Abschn. 3.4.2, S. 65</p>	<p>3.3 Auswertung Ergebnisse des KDQOL™-36 unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 2.3.3 an: „Es bleibt unklar, welche Version des SF-12 (Version 1 oder 2) verwendet wurde.“</p> <p>Der G-BA merkt in Abschnitt 3.4.2 an: „Der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²) wurde in dem Modell nicht berücksichtigt.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Die Version 1 des SF-12 wurde in der Studie eingesetzt (44).</p> <p>Im Folgenden wird die Analyse des KDQOL™-36 v.1.0 nochmals unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors für die Randomisierung dargestellt.</p> <p>Tabelle 4-3: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse</p> <table border="1" data-bbox="300 1214 1317 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1214 840 1299">Studie ILLUMINATE-A</th> <th data-bbox="846 1214 1077 1299">Placebo (N = 5)^a</th> <th data-bbox="1084 1214 1317 1299">Lumasiran (N = 12)^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1303 840 1353">45. PCS des SF-12</td> <td data-bbox="846 1303 1077 1353"></td> <td data-bbox="1084 1303 1317 1353"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1358 840 1399">46. Baseline</td> <td data-bbox="846 1358 1077 1399"></td> <td data-bbox="1084 1358 1317 1399"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 5) ^a	Lumasiran (N = 12) ^a	45. PCS des SF-12			46. Baseline			<p>Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ILLUMINATE-A auch der KDQOL-36 eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>Der KDQOL-36 setzt sich zusammen aus 24 krankheitsspezifischen Fragen zu Nierenerkrankungen und dem generischen Short Form 12 (SF-12). Der krankheitsspezifische Teil des Fragebogens umfasst drei Domänen (Symptome und Probleme, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben) des KDQOL-SF. Die Fragen des KDQOL-36 beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Die Items werden mithilfe einer 5- bis 6-Punkte-Likert-Skala sowie Ja-/Nein-Optionen abgefragt. Die Antworten aller Items werden in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 einnehmen. Pro Domäne des KDQOL-36</p>
Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 5) ^a	Lumasiran (N = 12) ^a									
45. PCS des SF-12											
46. Baseline											

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)	<p>werden Summenscores gebildet, wobei ein höherer Wert jeweils für eine bessere Lebensqualität steht. Es gibt keinen globalen Score für das Instrument. Der SF-12 dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität.</p> <p>Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen auf Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion vorgenommen werden kann. Der Endpunkt wird trotz der genannten Unsicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im KDQOL-36.</p>
	MW (SD) ^b	52,2 (8,16)	50,4 (6,28)	
	47. Monat 6			
	n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)	
	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	0,6 (3,51) [-7,0; 8,3]	-0,9 (2,53) [-6,4; 4,6]	
	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-1,6 (4,44) [-11,2; 8,1] p = 0,7327		
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,40 [-1,46; 0,67]		
	48. MCS des SF-12			
	49. Baseline			
	n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)	
	MW (SD) ^b	56,0 (3,83)	52,3 (12,11)	
	50. Monat 6			
	n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-4,0 (3,87) [-12,4; 4,5]	-0,1 (2,80) [-6,2; 6,0]	
	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	3,8 (4,94) [-6,9; 14,6] p = 0,4518		
	Hedges' g [95 %-KI]	0,59 [-0,50; 1,66]		
	51. Krankheitslast der Nierenerkrankung			
	52. Baseline			
	n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)	
	MW (SD) ^b	68,8 (33,07)	65,1 (23,76)	
	53. Monat 6			
	n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)	
	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	1,5 (8,59) [-17,1; 20,1]	9,1 (5,74) [-3,3; 21,5]	
	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	7,6 (10,49) [-15,0; 30,3] p = 0,4808		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)																																										
	<table border="1"> <tr> <td>Hedges' g [95 %-KI]</td> <td colspan="2">0,21 [-0,84; 1,25]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">54. Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</td> </tr> <tr> <td colspan="3">55. Baseline</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>5/5 (100,0)</td> <td>12/12 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)^b</td> <td>88,6 (11,02)</td> <td>76,5 (29,89)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">56. Monate 6</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>5/5 (100,0)</td> <td>12/12 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI]^c</td> <td>8,8 (8,22) [-9,0; 26,5]</td> <td>7,6 (5,52) [-4,3; 19,6]</td> </tr> <tr> <td>Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert^{c,d}</td> <td colspan="2">-1,1 (10,38) [-23,5; 21,3] p = 0,9171</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g [95 %-KI]</td> <td colspan="2">0,35 [-0,71; 1,39]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">57. Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</td> </tr> <tr> <td colspan="3">58. Baseline</td> </tr> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>5/5 (100,0)</td> <td>11/12 (91,7)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)^b</td> <td>93,1 (7,13)</td> <td>84,1 (16,50)</td> </tr> </table>	Hedges' g [95 %-KI]	0,21 [-0,84; 1,25]		54. Symptome und Probleme der Nierenerkrankung			55. Baseline			n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)	MW (SD) ^b	88,6 (11,02)	76,5 (29,89)	56. Monate 6			n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	8,8 (8,22) [-9,0; 26,5]	7,6 (5,52) [-4,3; 19,6]	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-1,1 (10,38) [-23,5; 21,3] p = 0,9171		Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]		57. Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben			58. Baseline			n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)	MW (SD) ^b	93,1 (7,13)	84,1 (16,50)	
Hedges' g [95 %-KI]	0,21 [-0,84; 1,25]																																											
54. Symptome und Probleme der Nierenerkrankung																																												
55. Baseline																																												
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)																																										
MW (SD) ^b	88,6 (11,02)	76,5 (29,89)																																										
56. Monate 6																																												
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)																																										
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	8,8 (8,22) [-9,0; 26,5]	7,6 (5,52) [-4,3; 19,6]																																										
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	-1,1 (10,38) [-23,5; 21,3] p = 0,9171																																											
Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]																																											
57. Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben																																												
58. Baseline																																												
n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)																																										
MW (SD) ^b	93,1 (7,13)	84,1 (16,50)																																										

59. Monate 6		
n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] ^c	-3,3 (4,79) [-13,7; 7,1]	1,3 (3,40) [-6,1; 8,7]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert ^{c,d}	4,6 (6,11) [-8,7; 18,0] p = 0,4620	
Hedges' g [95 %-KI]	0,70 [-0,40; 1,78]	
<p>Quelle: (40)</p> <p>a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.</p> <p>b: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten Scores in der jeweiligen Subskala.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von $\leq 1,70$ mmol/24 h/1,73 m² vs. $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m² sowie die Werte zur Baseline als fixe Effekte dienten. Standen mehrere Proben bei einer post-Baseline Untersuchung zur Verfügung, wurde der MW aus den Proben für diesen Zeitpunkt gebildet.</p> <p>d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p>		
<p>Zusammenfassend zeigt sich, dass die Ergebnisse des KDQOL™-36 v.1.0 unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors die Ergebnisse im Dossier stützen.</p>		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)									
Abschn. 3.5.1, S. 68	<p>3.4 Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf das Auftreten von UE in der Studie ILL-A unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt in Abschnitt 3.5.1 an: „Es fehlen Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors.“</p> <p><u>Ausführungen von Alnylam:</u></p> <p>Im Folgenden wird die Analyse des Auftretens von UE nochmals unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors für die Randomisierung dargestellt.</p> <p>Tabelle 4-4: Ergebnisse für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen – Übersicht der Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse</p> <table border="1" data-bbox="302 1082 1317 1270"> <thead> <tr> <th data-bbox="302 1082 728 1166">Studie ILLUMINATE-A</th> <th data-bbox="734 1082 1032 1166">Placebo (N = 13)</th> <th data-bbox="1039 1082 1317 1166">Lumasiran (N = 26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="302 1171 1317 1214">Jegliche UE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 1219 728 1270">n/N (%)</td> <td data-bbox="734 1219 1032 1270">9/13 (69,2)</td> <td data-bbox="1039 1219 1317 1270">22/26 (84,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)	Jegliche UE			n/N (%)	9/13 (69,2)	22/26 (84,6)	<p>In der Studie ILLUMINATE-A erlitten 22 von 26 Personen (84,6 %) im Lumasiran-Arm und 9 von 13 Personen (69,2 %) im Placebo-Arm in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase mindestens ein UE. In beiden Studienarmen traten keine schweren UE und SUE auf. Im Lumasiran-Arm führte ein UE bei einer Person zum Abbruch der Studienmedikation. In der Studie ILLUMINATE-B erlitten alle Kinder während der Studie ein UE, jedoch wies kein Kind ein schweres UE auf oder ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Ein Kind erlitt ein SUE.</p> <p>Für UEs, die bei ≥ 10 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind, legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte vor. Da Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors fehlen, sind die Daten im Beschluss nur deskriptiv dargestellt. Für bestimmte</p>
Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)									
Jegliche UE											
n/N (%)	9/13 (69,2)	22/26 (84,6)									

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,21 [0,82; 1,78]; p = 0,2861 2,36 [0,49; 11,40]; p = 0,3985 -0,08 [-0,43; 0,28]; p = 0,6733	Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom Unternehmer vorgelegt. In der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat im Lumasiran-Arm bei 11 Personen (42 %) ein UE auf, aber bei keiner Person im Placebo-Arm. Auch bei den Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten nur bei Personen im Lumasiran-Arm UEs auf.
UE milden Grades			
n/N (%)	8/13 (61,5)	20/26 (76,9)	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,23 [0,78; 1,95]; p = 0,3403 2,11 [0,47; 9,48]; p = 0,4460 -0,12 [-0,43; 0,19]; p = 0,4488		
UE moderaten Grades			
n/N (%)	2/13 (15,4)	7/26 (26,9)	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,74 [0,41; 7,44]; p = 0,4258 1,88 [0,37; 9,55]; p = 0,6930 -0,12 [-0,44; 0,19]; p = 0,4366		
UE schweren Grades			
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)
	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e. n. e. n. e.	
	SUE		
	n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a OR [95 %-KI]; p-Wert ^a RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e. n. e. n. e.	
	UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben		
	n/N (%)	0/12 (0,0)	1/26 (3,8)

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)																																													
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="304 536 730 576">RR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 536 1319 576">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 580 730 620">OR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 580 1319 620">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 625 730 665">RD [95 %-KI] ; p-Wert^b</td> <td colspan="2" data-bbox="736 625 1319 665">-0,03 [-0,61; 0,54]; p = 0,9100</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 670 1319 710">UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 715 730 754">n/N (%)</td> <td data-bbox="736 715 1032 754">0/12 (0,0)</td> <td data-bbox="1039 715 1319 754">0/26 (0,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 759 730 799">RR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 759 1319 799">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 804 730 844">OR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 804 1319 844">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 849 730 888">RD [95 %-KI] ; p-Wert^b</td> <td colspan="2" data-bbox="736 849 1319 888">n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 893 1319 933">UE, die zum Tod geführt haben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 938 730 978">n/N (%)</td> <td data-bbox="736 938 1032 978">0/12 (0,0)</td> <td data-bbox="1039 938 1319 978">0/26 (0,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 983 730 1023">RR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 983 1319 1023">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1027 730 1067">OR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td colspan="2" data-bbox="736 1027 1319 1067">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1072 730 1112">RD [95 %-KI] ; p-Wert^b</td> <td colspan="2" data-bbox="736 1072 1319 1112">n. e.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="304 1117 1319 1157">Jegliche UE von besonderem Interesse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 1161 730 1201">n/N (%)</td> <td data-bbox="736 1161 1032 1201">0/12 (0,0)</td> <td data-bbox="1039 1161 1319 1201">0/26 (0,0)</td> </tr> </table>	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	-0,03 [-0,61; 0,54]; p = 0,9100		UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben			n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.		UE, die zum Tod geführt haben			n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.		RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.		Jegliche UE von besonderem Interesse			n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	-0,03 [-0,61; 0,54]; p = 0,9100																																														
UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben																																															
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)																																													
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.																																														
UE, die zum Tod geführt haben																																															
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)																																													
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.																																														
RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.																																														
Jegliche UE von besonderem Interesse																																															
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)																																													

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH (im Weiteren Alnylam genannt)

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)						
	<table border="1" data-bbox="304 528 1319 671"> <tr> <td data-bbox="304 528 730 571">RR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td data-bbox="736 528 1319 571">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 571 730 614">OR [95 %-KI]; p-Wert^a</td> <td data-bbox="736 571 1319 614">n. e.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 614 730 671">RD [95 %-KI] ; p-Wert^b</td> <td data-bbox="736 614 1319 671">n. e.</td> </tr> </table> <p data-bbox="304 676 1319 1118"> Quelle: (40) Studienteilnehmer, die mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden in dieser Kategorie nur einmal unter Berücksichtigung des höchsten Schweregrades gewertet. a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von $\leq 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ vs. $> 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ ermittelt. b: Die RD, das 95 %-KI und der p-Wert wurden auf Basis einer binomialen Regression unter Einbezug der Behandlung und dem Stratifizierungsfaktor Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von $\leq 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ vs. $> 1,70 \text{ mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ als Kovariate berechnet. </p> <p data-bbox="304 1187 1319 1289"> Zusammenfassend zeigt sich, dass die Ergebnisse zum Auftreten von UE unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors die Ergebnisse im Dossier in Bezug auf das positive Sicherheitsprofil von Lumasiran stützen. </p>	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.	RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.							
OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	n. e.							
RD [95 %-KI] ; p-Wert ^b	n. e.							

Literaturverzeichnis

1. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(8):467-75.
2. Martin-Higuera C, Ludwig-Portugall I, Hoppe B, Kurts C. Targeting kidney inflammation as a new therapy for primary hyperoxaluria? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(6):908-14.
3. Worcester EM, Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Krambeck A, Sommers A, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(11):F1574-84.
4. Bhasin B, Urekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World journal of nephrology*. 2015;4(2):235-44.
5. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(10):2559-70.
6. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)1993.
7. Healthcare Research W. Lumasiran Chart Audit. 2020.
8. Lawrence JE, Wattenberg DJ. Primary Hyperoxaluria. The Patient and Caregiver Perspective. 2020:CJN.13831119.
9. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):177-81.
10. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(10):3855-62.
11. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney international*. 2009;75(12):1264-71.
12. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pediatrique*. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995;10 Suppl 8:3-7.
13. Cochat P, Groothoff J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2013;28(12):2273-81.
14. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(5):1729-36.

15. Rare Kidney Stone C. Primary Hyperoxaluria 2010 [updated März 2010. Available from: <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>].
16. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP Orphan Maintenance Assessment Report - Oxlumio (Lumasiran) - Treatment of Primary Hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2020.
17. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2014;9(3):468-77.
18. European Association of Urology, Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2016.
19. Hoppe B. Urolithiasis und Nephrokalzinose bei Kindern und Jugendlichen 2019 [Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_240].
20. Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. Urol Res. 2005;33(5):376-9.
21. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11(1):119-26.
22. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. The New England journal of medicine. 2021;384(13):1216-26.
23. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Randomization and Blinding Plan Version 4.0 - ALN-GO1-003. 2019.
24. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2017;28(2):494-503.
25. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vrtiska TJ, Milliner DS, Lieske JC. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. Kidney international. 2015;87(3):623-31.
26. Alnylam Pharmaceuticals I. Tagebuch für die Gewinnung von 24-Stunden-Sammelurin. 2018.
27. Milliner DS, Cochat P, Hulton SA, Harambat J, Banos A, Dehmel B, et al. Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function-data from three placebo-controlled studies. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2021.
28. Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. Int J Mol Sci. 2020;21(10).
29. European Medicines Agency (EMA). Protocol Assistance Lumasiran (ALN-GO1). 2019.

30. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Acquisition Manual v1.0 - ALN-GO1-003. 2018.
31. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Acquisition Manual v2.0 - ALN-GO1-003. 2019.
32. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Acquisition Manual v1.0 - ALN-GO1-004. 2019.
33. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Acquisition Manual v3.0 - ALN-GO1-003. 2020.
34. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Acquisition Manual v2.0 - ALN-GO1-004. 2020.
35. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Review Charter v1.0 - ALN-GO1-003. 2019.
36. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Review Charter v2.0 - ALN-GO1-003. 2019.
37. MEDPACE Core Laboratories. Imaging Review Charter v3.0 - ALN-GO1-003. 2020.
38. Sparrow S, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, zweite Auflage. 2005.
39. Sparrow S, Cicchetti DV, Balla DA. Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition - Survey Forms Manual. 2005.
40. Inc. AP. Nachberechnungen zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten der Studie ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A) im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Lumasiran. 2021.
41. Varni JW. PedsQL - Fragebogen Chronische Nierenkrankheit v.3.0, Fragebogen für jüngere Kinder (5-7 Jahre). 1998.
42. Varni JW. PedsQL - Fragebogen Chronische Nierenkrankheit v.3.0, Fragebogen für ältere Kinder (8-12 Jahre). 1998.
43. Varni JW. PedsQL - Pädiatrischer Fragebogen zur Lebensqualität v.4.0, Fragebogen für Jugendliche (13-18 Jahre). 1998.
44. RAND and the University of California. Your Health and Well-Being, Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL™-36) v1. 2000.

5.2 Stellungnahme des Uniklinikums Essen

Datum	19.04.2021
Stellungnahme zu	Lumasiran (Oxlumo)
Stellungnahme von	Prof. Lars Pape Uniklinikum Essen Direktor, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II Hufelandstraße 55 D-45147 Essen Telefon: +49 201 / 723-2810 Telefax: +49 201 / 723-5947 E-Mail: lars.pape@uk-essen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Lars Pape (UK Essen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die PH1 ist eine schwerwiegende Erkrankung, die bei ausgeprägten Fällen schon im Säuglingsalter zur kombinierten peritoneal- und Hämodialysetherapie gefolgt von (kombinierter) Nieren- und Lebertransplantation führen kann. Der Krankheitsverlauf ist aber sehr heterogen und interindividuell sehr variabel. Ein Teil der Patienten entwickelt auch erst sehr viel später ein Nierenversagen. Die Langzeitprognose ist für viele Patienten sehr schlecht, da es bei hohen Plasma-Oxalatspiegeln schon früh zu Ablagerung in der Niere (direkte Schädigung) und in anderen Organsystemen kommt. Hierbei hängt die Plasmaoxalatkonzentration direkt von der Oxalatausscheidung und der Nierenfunktion ab. In frühen Stadien spiegelt eher die Oxalatausscheidung und in späteren die Oxalat Plasmakonzentration die wichtigste Rolle. Deswegen sollten Therapien von niereninsuffizienten Patienten primär von der Plasmaoxalatkonzentration abhängig gemacht werden,</p> <p>Lumasiran hat auch bei Kindern und Jugendlichen überzeugend bewiesen, dass es durch das Prinzip der mRNA-Referenz an der Ursache der Erkrankung eingreift und das erste Medikament ist, das Oxalsäurewerte in den Normbereich senken kann.</p> <p>Aus kindernephrologischer Sicht stelle dieses Pharmazeutikum daher eine deutliche Verbesserung der Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche da und hat das Potential eines „Game-Changers“, der Morbidität und Mortalität deutlich verbessern wird.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.</p> <p>In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird.</p> <p>Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist 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 der Oxalatkonzentration im Urin bei Patientinnen und Patienten mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer</p>

Stellungnehmer: Prof. Lars Pape (UK Essen)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenschädigung hat. In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y -VAS und EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben. Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Lars Pape (UK Essen)

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:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Charité

Datum	20. April 2021
Stellungnahme zu	Lumasiran/OXLUMO®
Stellungnahme von	Prof. Felix Knauf Charité Berlin Leitender Oberarzt Standortleiter Campus Charité Mitte Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie Charitéplatz 1 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Felix Knauf (Charité Berlin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz der Oxalatkonzentration im Urin und im Blutplasma</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei der Primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) handelt es sich um eine extrem seltene Erkrankung, die durch eine Überproduktion von Oxalsäure aufgrund eines genetischen Defekts in der Leber gekennzeichnet ist• Oxalsäure hatte keine bekannte Funktion beim Menschen und wird als Abfallprodukt über die Niere unverändert ausgeschieden¹• Aufgrund der Überproduktion von Oxalsäure bei Patient*innen mit PH1 ist das Frühstadium der Erkrankung gekennzeichnet durch erhöhte Oxalatkonzentrationen im Urin• Diese erhöhte Ausscheidung von Oxalsäure im Urin schädigt die Funktion der Niere (konkret die sogenannten renalen Tubuli) und führt zu Nierenfibrose und letztlich Nierenversagen²⁻⁴• Mit abnehmender Nierenfunktion steigt daher die Oxalatkonzentrationen im Blutplasma an, weil die Elimination von Oxalsäure über die Niere nur unzureichend erfolgt• Aus diesem Grund sind die Oxalatkonzentrationen im Urin und im Blutplasma unmittelbar miteinander verknüpft; ihr Verhältnis wird im Wesentlichen durch die Filtrationskapazität der Niere bestimmt• Aus diesem Grund sind die Oxalatkonzentrationen im Urin und im Blutplasma nicht getrennt voneinander zu betrachten; Oxalatkonzentrationen im Urin kennzeichnen das Frühstadium der Erkrankung; Oxalatkonzentrationen im Blutplasma die Patient*innen mit bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird. Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird.</p> <p>Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren. Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p>

Stellungnehmer: Prof. Felix Knauf (Charité Berlin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Lumasiran greift in seinem Wirkprinzip bei der Krankheitsursache der PH1 an • Es senkt daher signifikant die Oxalatkonzentration im Urin und Blutplasma in einem breiten Patientenkollektiv • Eine Normalisierung der Konzentrationen ist möglich, dies ist bisher beispiellos in der Therapielandschaft dieser seltenen Erkrankung • Mitunter sehen wir in der klinischen Praxis auch erwachsene Patient*innen, die erst im fortgeschrittenen Stadium klinisch auffallen und von Lumasiran profitieren könnten, um spätere Schädigungen zu vermeiden; wir haben an der Charite einige Patient*innen hierzu in unserer Betreuung, die bisher keine gezielte Therapie erhalten können • Es ist daher davon auszugehen, dass Lumasiran angesichts der in der Literatur beschriebenen Pathogenese der Erkrankung zu einer deutlichen Milderung der PH1-Symptomatik beitragen kann 	<p>Aus den Daten lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde.</p> <p>In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Felix Knauf

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:	

Literaturverzeichnis

60. 1 Knauf, F., Velazquez, H., Pfann, V., Jiang, Z. & Aronson, P. S. Characterization of renal NaCl and oxalate transport in Slc26a6(-/-) mice. *Am J Physiol Renal Physiol* **316**, F128-F133, doi:10.1152/ajprenal.00309.2018 (2019).
61. 2 Knauf, F., Brewer, J. R. & Flavell, R. A. Immunity, microbiota and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* **15**, 263-274, doi:10.1038/s41581-019-0118-7 (2019).
62. 3 Ermer, T., Eckardt, K. U., Aronson, P. S. & Knauf, F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **25**, 363-371, doi:10.1097/MNH.0000000000000229 (2016).
63. 4 Knauf, F. *et al.* NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* **84**, 895-901, doi:10.1038/ki.2013.207 (2013).

5.4 Stellungnahme des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf

Datum	20. April 2021
Stellungnahme zu	Lumasiran / Oxlumo®
Stellungnahme von	PD Dr. med. Jun Oh Uniklinikum Eppendorf (UKE) Hamburg Geschäftsführender Oberarzt Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Universitäts-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 Gebäude O 45 20246 Hamburg Tel: +49-(0)40-7410-55461 Fax: +49-(0)40-7410-55053 j.oh@uke.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jun Oh (UKE Hamburg)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) ist eine seltene, fortschreitende genetische Erkrankung mit schwerwiegenden und lebensbedrohlichen klinischen Manifestationen aufgrund einer erhöhten hepatischen Oxalatproduktion. Der Stoffwechseldefekt bei PH1 resultiert aus einem Mangel des leberspezifischen peroxisomalen Enzyms Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT), das die Oxalatvorstufe Glyoxylat in Glycin umwandelt (1-3). Bei fehlender oder mangelhafter AGT-Aktivität wird Glyoxylat zu Oxalat oxidiert, was zu erhöhten Oxalatwerten im Plasma führt. Das hepatisch produzierte Oxalat wird größtenteils über die Nieren ausgeschieden und ist der toxische Mediator der Endorganschäden bei PH1. Patienten mit PH1 zeigen häufig in der Kindheit bereits Nierensteine, Nephrokalzinose, Nierenerkrankungen im Endstadium oder (wenn die Plasmaoxalatwerte ansteigen) systemische Oxalose mit massiven Ablagerungen von toxischen Oxalat in Geweben wie Knochen, Netzhaut, Herz und Haut.</p> <p>In einem Patientenregister hatten über 40 % der Patienten, bei denen die Diagnose PH1 gestellt wurde, zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine ausgeprägte Einschränkung der Nierenfunktion, und über 10 % waren bereits verstorben, wobei das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Todes nur 15 Jahre betrug (4). Jüngste Daten haben ergeben, dass die Oxalatkonzentration im Urin bei PH1 eine primäre Determinante für das Fortschreiten der Nierenerkrankung im Endstadium ist (1-3). Daher ist die Behandlung von PH1 darauf ausgerichtet, die Oxalatkonzentration im Urin frühzeitig zu senken.</p> <p>PH Typ 1 ist eine heterogene Erkrankung mit variabler Ausprägung bei Patienten und sogar bei Familienmitgliedern mit demselben Genotyp. Es wurde spekuliert, dass epigenetische Faktoren für die Bandbreite der Phänotypen innerhalb eines einzigen Stammbaums verantwortlich sind.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.</p> <p>In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird.</p> <p>Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist 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 der Oxalatkonzentration im Urin bei Patientinnen und Patienten mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat. In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jun Oh (UKE Hamburg)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist daher sehr schwer vorauszusagen, welchen klinischen Verlauf einzelne Patienten nehmen werden. Als Pädiater ist es daher umso wichtiger, dass potentielle Langzeitkomplikationen in die ärztliche Entscheidungsfindung berücksichtigt werden, um so die besten Voraussetzungen für das Langzeitüberleben der Patienten auch nach der Transition zu schaffen.</p> <p>In Hamburg haben wir uns z.B. dazu entschieden ein Geschwisterpaar mit Lumasiran zu behandeln. Während der 16 Jahre alte Bruder aufgrund seiner Grunderkrankung an der Dialyse ist und eine transplantierte Niere bereits wegen rezidivierender Oxalat-Kristalle verloren hat, ist die 4 Jahre alte Schwester noch nierengesund. Wir erhoffen uns bei ihr, dass durch die frühzeitige Initiierung der Behandlung eine Einschränkung der Nierenfunktion verhindert werden kann und die systemische toxische Ablagerung der Oxalat-Kristalle erst gar nicht entsteht. Dies soll auch dazu führen, dass dieser Patientin eine altersgerechte Entwicklung und Körperwachstum ermöglicht werden und rezidivierende schmerzhafte Steinereignisse erspart bleiben.</p> <p>Derzeitig muss der 16-jährige Junge täglich (Mo-Fr) für mind. 4 Stunden (+ 2 Std. Fahrweg) dialysiert werden, um eine Reduktion der Oxalat-Konzentrationen zu erreichen. Dieser Therapieansatz lässt ein normales Sozialleben und eine gute Schulausbildung kaum zu. Angesichts der Tatsache, dass Kinder mit Dialyse eine schlechtere Lebensqualität haben, einschließlich einer geringeren psychosozialen Gesundheit und emotionalen Funktionsfähigkeit, verglichen mit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Nierentransplantation (5), ist es zwingend erforderlich, dass das psychosoziale Wohlbefinden in dieser Population speziell berücksichtigt wird. Internalisierende Probleme (d.h. Angst und Depression) sind bei pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse</p>	<p>Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y -VAS und EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben. Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jun Oh (UKE Hamburg)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterziehen, weit verbreitet, wobei Studien auf eine hohe Rate an depressiver und ängstlicher Symptomatik hinweisen (6).</p> <p>Auf der einen Seite wollen wir durch die Behandlung und der Senkung der Oxalat-Konzentration die Dialysefrequenz reduzieren und gleichzeitig bessere Voraussetzungen für eine geplante Re-Transplantation für diesen Jungen erreichen. Je niedriger die Oxalat-Konzentration im Körper zum Zeitpunkt der Transplantation sind, umso besser ist das Outcome des Organes danach.</p> <p>Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für PH1 sind begrenzt. Hyperhydratation, hochdosiertes Pyridoxin und Kalziumoxalat-Kristallisationshemmer können das Auftreten von Nierensteinen verringern und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen (1). Die Hyperhydratation ist jedoch belastend und führt zu einer schlechten Adhärenz und der Notwendigkeit, bei einigen Kindern eine Gastrostomie-Sonde (PEG-Sonde) zu legen (1). Patienten mit fortgeschrittener Krankheit erhalten oft eine intensive Hämodialyse an 5-7 Tagen pro Woche, manchmal mit zusätzlicher Peritonealdialyse. Eine Lebertransplantation kann den Stoffwechseldefekt bei PH1 heilen, allerdings ist eine Lebertransplantation mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie verbunden.</p> <p>Daher schließt das neue Medikament Lumasiran eine große therapeutische Lücke (<i>unmet medical need</i>). Lumasiran kann zu einer deutlichen Senkung der Oxalatwerte im Urin und im Plasma führen (9), wobei die Oxalatwerte im Urin bei den meisten Patienten den normalen oder nahezu normalen Bereich erreichen und dadurch die Entstehung oder die Progression von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen hoffentlich dauerhaft verhindert werden können.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Jun Oh (UKE Hamburg)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Oh

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:	

Literaturverzeichnis

1. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, Groothoff J, Harambat J, Hoppe B, Jamieson NV, Kemper MJ, Mandrile G, Marangella M, Picca S, Rumsby G, Salido E, Straub M, van Woerden CS; OxalEurope Nephrol Dial Transplant. 2012 May;27(5):1729-36. doi: 10.1093/ndt/gfs078.
2. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskiene R, Schaefer F, Verrina E, Jager KJ, Cochat P; European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Mar;7(3):458-65. doi: 10.2215/CJN.07430711. Epub 2012 Jan 5.
3. An update on primary hyperoxaluria Hoppe B Nat Rev Nephrol. 2012 Jun 12;8(8):467-75. doi: 10.1038/nrneph.2012.113.
4. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, Rumsby G; OxalEurope Consortium Kidney Int. 2014 Dec;86(6):1197-204. doi: 10.1038/ki.2014.222. Epub 2014 Jul 2.
5. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, Rumsby G; OxalEurope Consortium Kidney Int. 2014 Dec;86(6):1197-204. doi: 10.1038/ki.2014.222. Epub 2014 Jul 2.
6. Health-related quality of life, psychosocial strains, and coping in parents of children with chronic renal failure. Wiedebusch S, Konrad M, Foppe H, Reichwald-Klugger E, Schaefer F, Schreiber V, Muthny FA Pediatr Nephrol. 2010 Aug;25(8):1477-85. doi: 10.1007/s00467-010-1540-z. Epub 2010 May 12. PMID: 20461533
7. Psychosocial considerations and recommendations for care of pediatric patients on dialysis. Clementi MA, Zimmerman CT Pediatr Nephrol. 2020 May;35(5):767-775. doi: 10.1007/s00467-019-4227-5. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895367
8. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, Deschênes G, Shasha-Lavsky H, Saland JM, Van't Hoff WG, Fuster DG, Magen D, Moochhala SH, Schalk G, Simkova E, Groothoff JW, Sas DJ, Meliambro KA, Lu J, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gansner JM, McGregor TL, Lieske JC; ILLUMINATE-A Collaborators. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1216-1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712.

5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	17.04.2021
Stellungnahme zu	Lumasiran/Oxlumo®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz der Normalisierung des Oxalatspiegels durch RNA-Interferenz in der Indikation PH1 anerkennen</p> <p>Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) ist eine extrem seltene genetische Erkrankung, die Patienten aller Altersgruppen betrifft und die im Endstadium zu einer lebensbedrohlichen Nierenerkrankung führen kann. Die genetisch bedingte übermäßige Produktion von Oxalat ist als pathogener Faktor in der Indikation PH1 etabliert. Zur Behandlung der PH1 ist folglich das gezielte Absenken der Oxalatüberproduktion als Krankheitsursache notwendig, um die Werte dieses toxischen Metaboliten wieder in den Normbereich zu bekommen.</p> <p>Bislang waren keine Medikamente verfügbar, die eine kausale Behandlung der PH1 ermöglichten. So waren PH1-Patienten mit fortschreitender Nierenerkrankungen u. a. von Maßnahmen wie einer intensiven Dialyse, um das Oxalat aus dem Körper zu filtrieren, bis hin zu einer dualen oder sequenziellen Leber-/Nierentransplantation abhängig.</p> <p>Die Wirkung von Lumasiran zielt darauf ab, durch RNA-Interferenz den krankheitsauslösenden Gendefekt der PH1 zu regulieren, ohne in das Genom der Patienten einzugreifen.</p> <p>Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen legt der pharmazeutische Unternehmer die Phase-3-Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B vor, welche Kinder, Jugendliche und Erwachsene umfassen. Die Studiendaten belegen eine signifikante und anhaltende Senkung von Oxalat im Harn und Plasma bei gleichzeitig gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. So steht den Patienten mit dem innovativen Wirkansatz von Lumasiran erstmals ein effektives Medikament zur Behandlung ihrer Erkrankung zur Verfügung.</p>	<p>In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird. Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird.</p> <p>Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren. Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist aus Sicht des BPI zu begrüßen, dass der pharmazeutische Unternehmer trotz des extrem seltenen und heterogenen Charakters der PH1 bei Patienten verschiedenen Alters untersucht hat, ob durch Lumasiran der Oxalatspiegel reduziert und so der Erkrankung effektiv entgegengewirkt werden kann. Nur durch die Senkung des Oxalatspiegels kann eine schwerwiegende Schädigung der Niere und weiterer Organe vermieden und der Krankheitsprogress aufgehalten werden. Eine Normalisierung der pathogenen Oxalatwerte ist daher von großer Relevanz für die Patienten und sollte zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran herangezogen werden.</p>	<p>im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p> <p>Aus den Daten lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde.</p> <p>In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2021
Stellungnahme zu	Lumasiran (Oxlumo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Lumasiran (Oxlumo) von Alnylam Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Lumasiran ist zugelassen zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse aus der vorgelegten randomisiert-kontrollierten Studie sieht die G-BA keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen basierend auf den Vorteilen bei der Veränderung des Oxalatspiegels, die jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. die Veränderung des Oxalatspiegels, eGFR, Nierensteinereignisse, Nephrokalzinose sowie PedsQL. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren. Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass 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.</p>	<p>PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde. In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Auf Basis der Studienangaben wurden in den beiden Studien Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht. Die in der Studie ILLUMINATE-A eingeschlossenen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Personen weisen zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten sowohl im Lumasiran- als auch im Placebo-Arm im Durchschnitt eine eGFR von ungefähr 80 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. In der Studie ILLUMINATE-B weisen die eingeschlossenen Personen im Durchschnitt zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten eine eGFR von ungefähr 110 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. Die Studienteilnehmenden wiesen folglich eine relativ gut erhaltene Nierenfunktion auf, welche sich auch im Verlauf der Studie kaum veränderte. Die eGFR wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Auftreten von symptomatischen Nierensteinen ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Steinpassagen und von Nierensteinen, die mittels bildgebender Verfahren erfasst werden, bleibt hingegen unklar. Kleinere Nierensteine können auch ohne Hervorrufen von Symptomen oder Beeinträchtigung der betroffenen Personen über die Harnwege ausgeschieden werden. Aus den für die Nutzenbewertung vorliegenden Angaben geht nicht hervor, ob die genannten Erhebungskriterien mit einer für betroffene Personen spürbaren Symptomatik verbunden sind. Folglich ist nicht ersichtlich, bei wie vielen Personen symptomatische Nierensteine aufgetreten sind oder wie viele symptomatische Nierensteine insgesamt aufgetreten sind. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend und deskriptiv als Auswertung der Nierensteinereignisse pro 100 Personentage dargestellt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Schwere der Nephrokalzinose erfasst. Als rein radiologisch erhobener Endpunkt ohne Symptombefund ist die Nephrokalzinose nicht per se patientenrelevant und wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Lumasiran (D-622)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Mai 2021
von 14:00 Uhr bis 14:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alnylam Germany GmbH**:

Herr Schmeil
Frau Dr. Rüger
Frau Dr. Thomsen
Frau Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Baumann
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Essen (UKE)**:

Herr Prof. Dr. Pape

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité**:

Herr Prof. Knauf

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Hamburg-Eppendorf**:

Herr Dr. Oh

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, heute Anhörungstag, hier konkret Stellungnahmeverfahren Lumasiran zur Behandlung der PH1. Basis dieser Orphananhörung nach § 35 a ist die Dossierbewertung des G-BA, hier namentlich der Fachberatung Medizin vom 1. April dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist die Firma Alnylam Germany GmbH, dann hat Stellung genommen Herr Professor Lars Pape, Direktor der Klinik Kinder- und Jugendmedizin II vom Uniklinikum Essen, Herr Professor Felix Knauf, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie an der Charité Berlin und Herr Dr. Oh, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin vom Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das entsprechend protokolliert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH müssten anwesend sein Herr Schmeil, Frau Dr. Rüger, Frau Dr. Thomsen und Frau Dr. Becker, von den Klinikern weiß ich nicht, ob er mittlerweile eingewählt ist, Herr Professor Pape, Herr Professor Knauf, Herr Dr. Oh, für den BPI Frau Baumann und Herr Dr. Wilken. Herr Dr. Rasch vom vfa müsste auch noch da sein. Okay. – Frage in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht adressiert wurde? – Keiner. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Schmeil. Bitte schön, Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Alnylam): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute wieder bei Ihnen zu sein, diesmal um Stellung zur Nutzenbewertung unseres neuen Wirkstoffs Lumasiran zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 zu nehmen. Wir würden uns zu Beginn gerne als Team bei Ihnen persönlich vorstellen. Herr Professor Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich gern das Wort an meine Kolleginnen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Rüger (Alnylam): Verehrte Damen und Herren! Mein Name ist Melanie Rüger, und ich bin bei Alnylam als Medical Affairs Managers für die PH1 verantwortlich.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Mein Name ist Irene Thomsen, und ich bin für die Erstellung des Nutzendossiers und der Stellungnahme zuständig.

Frau Dr. Becker (Alnylam): Mein Name ist Verena Becker; ich bin Senior Manager und unterstütze den AMNOG-Prozess für Lumasiran.

Herr Schmeil (Alnylam): Mein Name ist Hannes Schmeil; ich bin Geschäftsführer von Alnylam Germany GmbH. – In meinen Ausführungen werde ich kurz auf die Wirkstoffklasse der RNA-Interferenz eingehen, anschließend die Krankheit beschreiben, was sie für die Patienten

bedeutet, im Weiteren auf die wesentlichen Ergebnisse der Zulassungsstudie mit Lumasiran eingehen und abschließend zusammenfassen.

Alynam Pharmaceuticals besteht seit 19 Jahren und konzentriert seine Forschungsleistungen auf die Entwicklung von Medikamenten, die auf der RNA-Interferenztechnologie beruhen. Bei der Alynam-Interferenztechnologie handelt es sich um ein biologisches Wirkprinzip, mit dem unsere Zellen Gene regulieren bzw. komplett stilllegen können. Für diese bahnbrechende Entdeckung wurde den Forschern Fire & Mello 2006 der Nobelpreis verliehen. Die primäre Hyperoxalurie vom Typ 1, kurz PH1, ist eine sehr seltene, gleichwohl lebensbedrohende Erkrankung, die von der Leber ausgeht. Durch einen Enzymdefekt im Glyoxilatstoffwechsel kommt es zu einer Anhäufung des toxischen Stoffwechselproduktes Oxalat. Schwer löslich bildet es in Verbindung mit Kalzium Oxalatkristalle, die sich vorrangig in den Nieren, aber auch in vielen Organsystemen wie dem Herz oder den Knochen ablagern. Die Folgen sind zum Teil bereits in frühester Kindheit auftretende sehr schmerzhaft Nierensteine. Die Nierenfunktion verschlechtert sich zudem rasch, und die Patienten werden dialysepflichtig, nach 20 Jahren bis zu 60 Prozent. Der gesamte kindliche Wachstumsentwicklungsprozess ist durch diese Erkrankung maßgeblich geprägt, nicht nur, weil das Knochenwachstum gestört ist, sondern weil sich bei vielen das Leben buchstäblich auf der Dialysestation abspielt, während sich die Freunde zum Spielen treffen.

PH1 ist eine Erkrankung, die auch im Erwachsenenalter die soziale Teilhabe massiv beeinträchtigt. Die Patienten sind durch akute Koliken, Erbrechen, starke Rückenschmerzen, Erblindung und weitere Symptome geplagt. Final rettet nur eine Nieren- und/oder Lebertransplantation vor einem Multiorganversagen oder vor dem Tod. Sieht man nun von den Organtransplantationen ab, lässt sich die PH1 oder ließ sie sich bis vor Kurzem unzureichend und symptomatisch behandeln. Das Zuführen großer Flüssigkeitsmengen zur Verzögerung der Steinbildung stellt für Kinder und Erwachsene – wir sprechen hier übrigens von bis zu 6 Litern am Tag – zudem eine große Belastung dar. Sie ist der verzweifelte Versuch, die Progression der Erkrankung zumindest zu verlangsamen.

Eine kausale und hochwirksame Therapie liegt nun erstmals durch den Einsatz eines RNS-Interferenzmedikaments vor. Oxlumo mit Wirkstoff Lumasiran, der seit Ende 2020 für Patienten mit PH1 aller Altersgruppen in Deutschland zugelassen ist, kausal, weil die Bildung des Oxalats in der Leber supprimiert und damit die organschädigende Noxe eliminiert wird. Oxlumo wird körperrgewichtsadaptiert subkutan verabreicht und hat sich in den Zulassungsstudien mit dem Namen ILLUMINATE-A und B als sehr wirksam und verträglich ausgezeichnet. Die Oxalatkonzentration in den Venen, ein wichtiger Parameter für das Ansprechen der Therapie, konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als die Hälfte gesenkt und bei über acht von zehn Patienten normalisiert werden. Auch die Rate der Nierensteinereignisse konnte reduziert und die Nierenfunktion stabilisiert werden. Die Therapie wurde zudem gut vertragen. Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle; sie waren mild und gut beherrschbar. Schwere medikamentenbezogene unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit Lumasiran erstmals ein kausales Wirkprinzip vorliegt, das sich in allen untersuchten Altersgruppen als hochwirksam und verträglich gezeigt hat. Es legt durch die Reduktion bzw. Normalisierung des toxischen und für die Pathogenese verantwortlichen Oxalats die Grundlage für den Stopp der Krankheitsprogression und gibt den Patienten mit PH1 somit wieder Hoffnung auf eine möglichst normale kindliche Entwicklung

und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. – Ich danke Ihnen sehr herzlich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen Ihren Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmeil, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker; das ist auch in der Dossierbewertung der Fachberatung Medizin adressiert worden: Wie schätzen Sie den Stellenwert des Laborparameters Oxalatkonzentration im 24-Stunden-Urin versus der Oxalatkonzentration im Plasma bei der Diagnose und Therapiesteuerung von Patienten mit PH1 in einem frühen versus einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein? Wir haben in einer Stellungnahme einige Ausführungen dazu. Die FB Med hatte adressiert, dass in der Studie „nur“ – in Anführungszeichen; ob das nur ist, das wollen wir jetzt bewerten – ein Vorteil bei der Oxalatkonzentration im 24-Stunden-Urin gesehen wird. Deshalb wäre es ganz wichtig, das am Anfang ein bisschen auseinanderzufieseln. Wer könnte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Am besten im Chat ein X oder ein W schicken, weil ich Ihre Wortmeldungen nicht sehe. Herrn Knauf sehe ich. Ich weiß nicht, Herr Professor Knauf, ob Sie sich melden wollen, dann würde ich Sie sofort drannehmen. – Bitte schön, Herr Knauf.

Herr Prof. Knauf (Charité): Danke schön. – Zu dieser konkreten Frage, denke ich, kann ich Stellung nehmen, weil ich das wissenschaftlich untersucht und gezeigt habe. Ich denke, man kann Urin- und Plasmaoxalat nicht getrennt voneinander sehen; denn das eine ist eine Funktion des anderen. Bei erhaltender Nierenfunktion ist sicherlich die Urinoxalatausscheidung der Marker. Wenn es dann aber zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz kommt und die Ausscheidung im Urin reduziert ist, steigt automatisch das Plasma an. Das heißt, die beiden sind unmittelbar miteinander verknüpft. Das hängt damit zusammen, dass die Funktion der Niere die Ausscheidung von Oxalat ist. Ich habe diese Frage gesehen, aber beide kann man im Grunde genommen nicht voneinander trennen. Man nimmt sie nur beide in unterschiedlichen Stadien: Urin als Marker für die Frühstadien, Plasma, wenn auch die systemischen Reaktionen auftreten, gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knauf. – Herr Oh, Sie haben genickt. Haben Sie noch Ergänzungen dazu oder Haken dran? Sonst würde ich Herrn Pape noch dazu fragen. – Herr Oh, bitte.

Herr Dr. Oh (UKE): Ich wollte das unterstützen; denn ein Großteil unserer Patienten ist an der Dialyse und hat damit eine ausgesprochene Niereninsuffizienz. Insofern ist uns nichts anderes möglich, als sozusagen den Erfolg der Therapie oder den Erfolg der Dialyse anhand der Plasmawerte zu messen, weil wir uns aufgrund der fehlenden Urinausscheidungen nicht auf die Werte verlassen können, die wir im Urin messen. So ist es ganz wichtig, dass wir beide Parameter nehmen, sozusagen den Biomarker für den Erfolg oder den Schweregrad der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Pape hat im Chat geschrieben, damit wir das protokollieren können, dass er die Ausführungen von Herrn Professor Knauf so unterstützt. Insofern können wir ihn jetzt überspringen. – Frau Wenzel-Seifert hat aber eine Frage dazu, sodass Herr Pape mit hoher Wahrscheinlichkeit noch die Möglichkeit hat, auszuführen. – Frau Wenzel-Seifert dazu. Frau Teupen, ich habe Sie nach hinten priorisiert, obwohl Sie vorher dran waren, weil das jetzt eine Frage ganz konkret zu

diesem Sachverhalt ist. Ich frage Frau Teupen und Frau Groß: Haben Sie zu diesem Komplex auch eine konkrete Frage? Oder haben Sie einen anderen Punkt, den Sie adressieren wollen? Dann würde ich Sie nämlich unmittelbar in dem Zusammenhang drannehmen, sonst würden wir das erst einmal abarbeiten.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenkomplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß.

Frau Groß: Auch ein etwas anderer Themenkomplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann machen wir das zuerst einmal. Alles klar. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich wollte kurz dazu nachfragen. Es ging um die Frage Oxalat im Urin versus Plasma, und ich glaube, in der Studie hat sich nur beim Urin ein Unterschied gezeigt. Aber der Unterschied wird wahrscheinlich daran liegen, oder dass sich das beim Plasma nicht gezeigt hat, dass die hier eingeschlossenen Patienten noch nicht niereninsuffizient waren. Insofern würde man wohl in diesem Stadium, nehme ich an, nichts erwarten, Gott sei Dank, keine Plasmakonzentration.

Dann noch eine Anschlussfrage, die müssen Sie vielleicht nicht gleich beantworten, weil es möglicherweise noch weitergeht. – Nein, noch eine Zwischenfrage, wenn wir beim Urin und bei diesen Grenzwerten sind, die hier zugrunde gelegt wurden. Wir haben der Stellungnahme entnommen, dass es da zwei verschiedene gibt. Einmal den ... (akustisch unverständlich) upper limit ULN und dann 1,5-facher ULN. Welcher ist eigentlich von der Therapieführung her am relevantesten? Woran orientieren Sie sich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Mit wem soll ich beginnen? Wir nehmen Herrn Knauf als Erstes, dann Herrn Pape, Herrn Oh, dann hat sich Frau Thomsen vom pU dazu noch gemeldet. – Bitte schön, Herr Knauf.

Herr Prof. Knauf (Charité): Ich würde die Frage so beantworten: Man kann das nicht so dichotom sehen im Sinne von: ab der Konzentration passiert nichts und darunter passiert nichts, weil wir wissen, dass es zum Teil Patienten gibt, die eine höhere Konzentration haben und dennoch weniger Steine entwickeln. Man muss sich hier schon die relative Reduktion anschauen, die unter der Medikation schon bei 70 Prozent eindrucksvoll ist. Meine Antwort wäre: Man muss diese Reduktion von dem ursprünglichen Wert sehen, aber ich könnte das nicht in einem konkreten Wert festlegen, weil das nicht nur dichotom ist, das man sagen kann: Das ist der normale Bereich, da passiert nichts. – Ich hoffe, ich konnte Ihre Frage beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knauf. – Herr Pape und dann Herr Oh.

Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen): Ich habe wenig zu ergänzen. Ich würde das genauso sehen wie Herr Knauf, dass das vor allem vom Ausgangswert und der Reduktion abhängt. Ich möchte gern Herrn Oh von vornhin unterstützen, je weniger Diurese ich habe, das muss nicht nur unbedingt das zeitlich fortgeschrittene Stadium sein, sondern es kann auch der zwei Monate alter Säugling sein, der schon kaum Urin produziert, die Niere mehr ein ganzer Stein ist, der dialysiert werden muss, wo ich auch schon auf das Plasmaoxalat angewiesen bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pape. – Herr Dr. Oh.

Herr Dr. Oh (UKE): Ein Problem ist sicherlich, dass wir für die Steinbildung relativ sichere Werte haben, wo es zu einer Übersättigung und dann zur Steinbildung kommt. Was wir nicht wissen, ist, in welchem Moment, ab welcher Grenze es zu einer systemischen bereits beginnenden Ablagerung in den Knochen, in den Organen, im Herzen, in der Schilddrüse kommt, sodass es erstrebenswert ist, möglichst einen guten Normalwert zu erreichen, da wir über diesen Graubereich, in dem eine beginnende Ablagerung stattfindet, keine Aussage treffen können. Insofern, glaube ich, ist immer der beste Wert erstrebenswert, aber jede Verbesserung wird meiner Meinung nach eine Progression der systemischen Ablagerung verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Oh. – Dann Frau Thomsen vom pU dazu, dann frage ich Frau Wenzel-Seifert, ob dieser Teil der Frage beantwortet ist. – Frau Thomsen, bitte.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Ich wollte noch mal auf den Oxalatspiegel im Plasma eingehen, der jetzt Thema war, und anführen, dass tatsächlich sowohl in ILLUMINATE-A als auch in ILLUMINATE-B der Oxalatspiegel im Plasma durch Lumasiran markant gesenkt werden konnte. Das heißt, auch wenn wir uns hier noch in einem Stadium befinden, in dem Patienten nicht in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Niereninsuffizienz waren, konnten wir durchaus sehen, dass der Plasmaoxalatspiegel durch Lumasiran beispielsweise für ILLUMINATE-A um 40 Prozent gesenkt wurde. Das entspricht einer sehr signifikanten Senkung. Das heißt auch bei den Patienten, die in ihrer Nierenfunktionsstörung noch nicht fortgeschritten sind, kann Lumasiran den Plasmaoxalatspiegel verringern. Das haben wir einmal bei Patienten untersucht, die bereits einen etwas höheren Plasmaoxalatspiegel hatten, und auch in der gesamten Patientenpopulation. – Das ist das eine, was ich gerne sagen wollte.

Wenn Sie mir erlauben, würde ich gern noch zu einer zweiten Thematik Stellung nehmen, zu dem Schwellenwert. Auch von unserer Seite sind Bestrebungen unternommen worden, um zu verstehen, welche Schwellenwerte es lohnt, sich anzuschauen. Dazu wurde einmal der obere Normbereich gewählt, weil dann ein PH1-Patient nicht mehr von Oxalatspiegeln in einem Gesunden zu unterscheiden wäre. Darüber hinaus wurde der eineinhalbfache Schwellenwert gewählt, auch wiederum in Absprache mit der EMA sowie mit anderen klinischen Experten. Im Laufe der Planung des Protokolls wurden verschiedene Bemühungen unternommen, weil der eineinhalbfache Schwellenwert dazu dient, primäre Hyperoxalurien von Hyperoxalurien aus anderen Beweggründen heraus zu unterscheiden. Also, ab einer eineinhalbfachen Schwelle würde laut Leitlinien eher eine primäre Hyperoxalurie bei der Diagnosestellung infrage kommen und dementsprechend ein schlimmerer Krankheitsverlauf prognostiziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Thomsen. – Frau Wenzel-Seifert, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielleicht noch eine kurze Nachfrage: Ich habe dann offensichtlich etwas falsch verstanden. Ich hatte eigentlich angenommen, solange die Nierenfunktion noch ausreicht, das Oxalat auszuscheiden, hat man nur eine erhöhte Konzentration im Urin und erst, wenn die Nierenfunktion nachlässt und man das nicht mehr ausreichend ausscheiden

kann oder nicht ausreichend getrunken und das ausgeschwemmt wird, kommt es zum Anstieg der Plasmakonzentration. Ist das ein Missverständnis oder doch richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Frau Thomsen, Sie hatten das, was Herr Knauf eingangs gesagt hat, etwas relativiert. Also, nach der ersten Äußerung, nach der ersten Beantwortung der Frage war ich auch davon ausgegangen: Man hat zunächst nur die Urinbelastung und dann irgendwann bei signifikantem Absinken der Nierenfunktion die Nierenwerterhöhung. Sie hatten das ein wenig als Parallelität dargestellt. – Bitte schön, Frau Thomsen.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Ich verstehe das prinzipiell nicht einfach schwarz-weiß. Ich habe nicht erst das eine und dann wird erst das nächste aktiv. Wir haben hier Oxalatwerte – – Die Patienten in den Studien hatten teilweise um das Dreieinhalbfache erhöhte Oxalatwerte. Das heißt, die waren schon in einem sehr hohen Bereich, und da kann es durchaus sein, dass der Oxalat Spiegel im Plasma auch ansteigt. Ich denke nicht, dass das im Widerspruch zu Herrn Knauf steht, sondern es ist, denke ich, wieder Ausdruck dessen, dass die Biologie selten schwarz-weiß ist und es deshalb Übergangszustände gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich einmal untechnisch: Wieso tritt denn der Effekt ein, dass wir unter der Medikation nur ein Absinken des Oxalatspiegels im Urin sehen und nicht in den Nierenwerten? Das war einer der zentralen Kritikpunkte, und den hatten wir eben vorläufig dadurch beantwortet – so hatte ich jedenfalls Frau Wenzel-Seifert und Herrn Knauf verstanden –, dass wir gesagt haben: Wir haben in diesem Behandlungssetting – so hat es Frau Wenzel-Seifert, glaube ich, sogar ausgedrückt – Gott sei Dank nur Patientinnen und Patienten, die noch in diesem – ich sage mal ganz platt; ich habe nur Jura studiert und kann mich deshalb an medizinischen Diskussionen nicht in der gebotenen Tiefe beteiligen – aber wir haben Gott sei Dank nur Patienten, bei denen wir noch nicht in der Phase der Nierenmanifestation waren. Ihre Logik vorausgesetzt, müsste eigentlich, wenn der Wirkstoff wirksam wäre, in beiden Parametern eine Veränderung nach unten, also hin zur Regression, zur Mitte, zur Normalität erfolgen. Das ist die Frage, die sich mir stellt – einmal juristisch formuliert. Medizinisch können Sie das wohlfeiler, es kommt aber wahrscheinlich am Ende für die Nutzenbewertung auf das Gleiche heraus.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Darf ich darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern. Die Frage war an Sie gerichtet.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Wir sehen tatsächlich eine drastische Verringerung der Plasmaoxalatwerte. Also, der positive Effekt von Lumasiran wirkt sich – und das sehen Sie ganz richtig – nicht nur im Urin aus, Gott sei Dank, dann wirkt das Arzneimittel auch; denn das Arzneimittel wirkt sich tatsächlich auch im Plasma aus. Also, wir haben im Plasma eine signifikante, sehr drastische Reduktion im gleichen Beobachtungszeitraum von 40 Prozent gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann verstehe ich nicht: Signifikante Unterschiede liegen nur in Oxalatkonzentrationen im 24-Stunden-Urin vor. Das war eine der Feststellungen in der Dossierbewertung. Aber gut, dazu kommen wir gleich noch. – Jetzt habe ich Frau Teupen, dann Frau Groß.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten erfreulicherweise zwei Instrumente zur Lebensqualität erhoben, den PedsQL und den KDQOL-36. Das ist eine Frage an den Unternehmer. Sie hatten letztlich nur den Gesamtscore im Dossier eingepreist. Sie haben Daten nachgeliefert. Können Sie kurz noch etwas zu den Auswertungen sagen, weil es nur deskriptiv dargestellt wurde?

Zweitens zum KDQOL: Da wurde kritisiert, ob das überhaupt für diese Patientengruppe geeignet ist, da die in der Regel nicht dialysepflichtig. Wie sehen Sie dieses Instrument für die Bewertung der Lebensqualität in dieser Indikation? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte dazu? – Ich sehe keinen winken, ich sehe keine Wortmeldung. – Frau Thomsen, bitte schön.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Ich wollte kurz auf die Analysen eingehen. Die Oxalatwerte sind im Prinzip das Pivotal in dieser Studie. Wenn man die PH1 untersucht, ist man einigen Fragestellungen ausgesetzt. Beispielsweise ist die Erkrankung absolut nicht linear. Sie verläuft nicht linear, sondern bei jedem stark unterschiedlich. Insofern: Die Studien waren in erster Linie darauf ausgerichtet, zu zeigen: Lumasiran senkt die Konzentration des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma. Darauf war die Studie gepowert.

Natürlich ist es sehr erheblich, auch Lebensqualität zu erheben. Das wurde in Form des PedsQL, des KDQOL, EQ 5D und des Vineland-II getan. Jetzt ist es so, dass die Lage schon von vornherein biologisch gesehen wiederum so ist, dass in den sechs Monaten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Effekte beobachtet werden konnten; denn Patienten, die noch halbwegs nierengesund sind, werden durch Lumasiran erst einmal darin beeinflusst, dass sie die Krankheitsnoxen mehr oder weniger beseitigen. Die Lebensqualität kann dann folgen. In dem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten wäre das jetzt sehr früh erwartet, dort Effekte zu sehen. Deshalb war die Auswertung dieser Endpunkte erst einmal deskriptiv geplant, und für das Dossier haben wir die Auswertung sehr detailliert per MMRM-Analyse getätigt. Das, was in der Nutzenbewertung vorgelegen hat, nämlich dass der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung mit hinzugezogen würde und dergleichen oder noch Skalen des ... (akustisch unverständlich) Disease Moduls noch vorgelegt werden sollten, das haben wir im Rahmen der Stellungnahme wiederum aufgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich dazu Frau Rüger, dann Herrn Pape, Herrn Oh und dann die FB Med. – Bitte schön, Frau Rüger.

Frau Rüger (Alnylam): Ich möchte gerne noch ergänzend zu dem anmerken, was Frau Thomsen gesagt hat. Wie Frau Thomsen gesagt hat, ist es ganz wichtig, die Lebensqualität zu erfassen. Wir sehen die Ergebnisse dieser zwei Fragebögen auch vor dem Hintergrund, dass die Patienten einerseits noch in einem frühen Stadium ihrer Nierenbeeinträchtigung waren. Auf der anderen Seite weiß man aus jahrzehntelanger Forschung zur Lebensqualität, dass das Haben einer chronischen Erkrankung die Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität beeinflusst und dass sich Veränderungen in der Lebensqualität, in der Wahrnehmung des Befragten auch erst über einen längeren Zeitraum abbilden, wie Frau Thomsen gesagt hat. Es war nicht zwingend zu erwarten, dass man größere Veränderungen in dem kurzen Betrachtungszeitraum der sechs Monate sehen würde. Allerdings wissen wir, dass die offenen einarmigen Verlängerungsstudien für ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B über 54 Monate

laufen. Das heißt, es ist über die Zeit durchaus Ergebnis und Veränderung innerhalb der Lebensqualität zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rüger. – Herr Pape und dann Herr Oh und dann Frau Frank von der FB Med.

Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen): Zwei ganz kurze Punkte: Gerade der PedsQL ist sozusagen der Standard-Lebensqualitätsbogen bei Kindern und Jugendlichen, hat aber den Nachteil, dass er nicht krankheitsspezifisch ist. Es gibt dieses ... (akustisch unverständlich) Modul, aber es gibt kein Modul, das eine spezifische Lebensqualität für Oxalose abfragt. Der zweite Punkt ist: Es geht vor allen Dingen gerade bei diesen frühen Patienten darum, Lebensqualität möglichst lange zu erhalten und zu verhindern, dass sich durch mehr Steine, durch Dialyse, durch eine spätere Transplantation und ähnliche Dinge die Lebensqualität verschlechtert. Deshalb, glaube ich, ist in sechs Monaten eine Verbesserung der Lebensqualität durch das Produkt bei wenig betroffenen Patienten kaum zu erwarten, sondern es geht darum, langfristig eine Lebensqualitätsverschlechterung zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Pape. – Herr Oh.

Herr Dr. Oh (UKE): Aus dem praktischen Alltag ist es so, dass die Kinder, die wir behandeln, derzeit bis zu fünf- bis siebenmal in der Woche zur Dialyse kommen. Eine Reduktion dieser Frequenz sorgt häufig im weiteren Verlauf sehr stark zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Unsere ersten Erfahrungen sind, dass wir jetzt nach wenigen Monaten unseren ersten Patienten bereits in dieses Stadium gebracht haben, in dem wir es aufgrund der erfolgreichen Therapie ermöglichen, wieder am Schulleben, also theoretisch, wenn die Schule wieder beginnt, teilnehmen zu können. Da sehen wir als Kliniker einen ganz deutlichen praktischen Erfolg und eine Verbesserung der gesamten Lebensbedingungen für diesen Patienten, was zwangsläufig wiederum zu einer verbesserten Compliance führen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Oh. – Jetzt Frau Frank von der FB Med, dann Frau Groß vom GKV-SV. Frau Frank, ich wäre dankbar, wenn Sie, sofern das ohnehin nicht beabsichtigt ist, auf die Äußerung eingehen würden, die eben von Frau Thomsen getätigt wurde, dass auch Daten zur Senkung des Oxalatspiegels im Plasma vorlägen. Das war einer der zentralen Kritikpunkte in der Dossierbewertung der FB Med, wo gesagt wurde: Wir haben nur die Urindaten. Das müsste noch irgendwie aufgeklärt werden. – Frau Frank, bitte schön, und dann Frau Groß.

Frau Frank: In der Nutzenbewertung haben wir den Urinoxalatwert als patientenrelevanten Endpunkt ergänzt dargestellt. Den Plasmaoxalatwert haben wir nicht berücksichtigt, weil wir den in diesem Stadium nicht als relevant angesehen haben. Deshalb wurde er auch nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Okay.

Frau Frank: Ich habe noch zwei Fragen zu den nachgereichten Analysen. Mit der Stellungnahme haben Sie Ergebnisse für die visuelle Analogskala des EQ-5D nachgereicht, und in der ANCOVA haben Sie nur den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung sowie die korrespondierenden Baselinewerte berücksichtigt. Laut SAP war zudem geplant, das Alter bei Screening als covariate in der ANCOVA zu berücksichtigen. Da wollte ich fragen, ob es dafür

Gründe gibt, warum das Alter bei den nachgereichten Analysen nicht berücksichtigt wurde. Bei den nachgereichten Analysen für den PedsQL und den KDQOL-36 haben Sie jetzt auch den Stratifizierungsfaktor berücksichtigt, aber im Nutzendossier haben Sie in den entsprechenden MMRM-Analysen noch die Studienteilnehmer als zufällige Effekte im Modell. Da wollte ich fragen, ob es dafür Gründe gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Da habe ich jetzt als Erstes Frau Becker vom pU und dann Frau Rüger vom pU, und danach wäre Frau Groß dran. – Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Alnylam): Vielleicht hat es sich auch schon erledigt, aber da Frau Frank das Thema Oxalatspiegel im Plasma angesprochen hat, wollten wir sichergehen, dass es da zu keinem Missverständnis gekommen ist. Wir haben hier tatsächlich eine signifikante Reduktion im Plasmaoxalatspiegel gesehen. In den Studien waren auch Patienten eingeschlossen, die weitergehende Stadien der Niereninsuffizienz hatten. Insofern ist das kein medizinischer Widerspruch, dass man da schon entsprechende Ergebnisse hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Rüger.

Frau Rüger (Alnylam): Meine Kollegin, Frau Becker, hat es schon adressiert, aber mir war es wichtig, klarzustellen, dass wir eine signifikante Reduktion auch im Plasmaoxalat gesehen haben, und um noch einmal daran zu erinnern, was Herr Knauf zu Beginn gesagt hat: Urin- und Plasmaoxalat kann man nicht getrennt voneinander betrachten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt hatten wir aber weitergehende Fragen, die die FB Med gestellt hatte. Frau Frank hatte noch nach zwei, drei Dingen in der Rationale gefragt. Wer kann sich dazu äußern? Die Fragen gingen auch an den pU. – Frau Thomsen, bitte.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Mein anderes X ging, glaube ich, ein bisschen unter. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir es, wir sind ja tiefenentspannt.

Frau Dr. Thomsen (Alnylam): Ich muss diese Frage allerdings mitnehmen und mit den Statistikern besprechen. Wir haben die Analyse so, wie sie jetzt in der Nutzenbewertung angesprochen wurde, noch mal nachgereicht. Dass das Alter bei der EQ-5D VAS im SAP eingeflossen ist, da muss ich nachfragen, ob es dafür eine Rationale gab. Im Prinzip halben wir uns in den Analysen – – Wir wollten das möglichst vollumfänglich so präsentieren, wie es in der Nutzenbewertung nachgefragt wurde. Wenn da noch eine Adjustierung fehlt, müsste ich das noch einmal mitnehmen. Aber es ist auch kein Thema, das noch diese Woche nachzureichen. Wir gehen fest davon aus, dass die Analysen dann wiederum bestätigen, was gezeigt wurde. Ich meine, bei der EQ-5D VAS konnten wir am Ende keine signifikante Verbesserung zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag. – Danke schön. – Frau Frank, weitere Fragen? – Okay. Dann habe ich jetzt Frau Groß vom GKV-Spitzenverband.

Frau Groß: Danke. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wir haben schon gehört, dass die eingeschlossenen Patienten in der Studie eine recht gut erhaltene Nierenfunktion hatten. Inwieweit beurteilen Sie diese Studienpopulation als repräsentativ für das Anwendungsgebiet,

in dem es in Bezug auf die Nierenfunktion keine Einschränkungen gibt? Da sind auch weiter fortgeschrittene Patienten mit umschlossen.

Herr Dr. Oh (UKE): Ich denke, ich sehe drei Gruppen von Patienten, die von dieser Therapie profitieren würden. Das sind einmal die Patienten, bei denen eine Diagnose bekannt und die Krankheit schon weit vorangeschritten ist, wo wir Langzeitkomplikationen, auch mittelfristige Komplikationen aufhalten möchten. Es gibt dann eine Gruppe, die wir kurz vor der Dialyse sehen, und bei der ich diese sich entwickelnde Dialyse verhindern möchte. Es gibt zukünftig auch eine Gruppe von Patienten, die aufgrund einer positiven Familienanamnese sehr früh identifiziert werden können, aber noch nicht klinisch dramatisch werden. Da möchte ich als Pädiater Langzeitkomplikationen oder auch schmerzhaft Events wie Steinbildung verhindern. Die dritte Gruppe, die letztendlich von so einer Therapie profitieren würde, sind die Patienten, die bereits an der Dialyse sind, bei denen, wie bereits erwähnt, die Lebensqualität, aber auch die Langzeitkomplikationen, die systemischen Komplikationen, die Ablagerung im Knochensystem verhindert werden muss und ich beste Voraussetzungen schaffen möchte, damit diese Kinder oder diese Patienten dann kurativ vielleicht im weiteren Verlauf transplantiert werden oder diese Therapie weiterführen können. Für alle dieser Patientengruppen gibt es meiner Meinung nach eine Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Oh. – Ich frage jetzt einfach mal: Herr Professor Pape, sehen Sie das genauso?

Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen): Ja, das kann ich nur bestätigen. Auch da gibt es, wie eben gesagt wurde, keine scharfen Grenzen zwischen den Gruppen, sondern Übergänge. Aber ich glaube auch, dass quasi alle Patientenkohorten mit einer Hyperoxalurie bis zur systemischen Hyperoxalose wirklich von der Therapie profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pape. – Herr Knauf auch?

Herr Prof. Knauf (Charité): Es wurde durch meine beiden Kollegen bereits alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Frage beantwortet? Weitere Fragen?

Frau Groß: Also, nicht so ganz. Es war eigentlich die Frage, wie weit die Studie das repräsentiert. Sie haben von drei Gruppen gesprochen. Ich würde am ehesten die Gruppe in der Studie sehen, die noch im sehr frühen Stadium ist und eigentlich nicht symptomatisch. Die anderen beiden Gruppen werden demnach eigentlich nicht in der Studie repräsentiert. Aber Sie haben die zweite Frage, die ich stellen wollte, beantwortet, dass Sie hier auch erwarten, dass diese Patienten profitieren. Also wenn, wahrscheinlich eher als Prognose, weil direkte Erkenntnisse konnte man aus der Studie dazu nicht gewinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Oh, bitte.

Herr Dr. Oh (UKE): Ich glaube schon, dass diese Studie insofern repräsentativ ist, dass zum Beispiel bei Kindern die erste Diagnose häufig der erste Steinabgang ist. Für Kinder ist die Steinentstehung etwas ganz Außergewöhnliches. In diesem Rahmen werden viele Patienten auffällig. Zu diesem Zeitpunkt sind die Kinder bereits symptomatisch im Sinne von einer Steinbildung, haben aber noch keine Nierenfunktionseinschränkung oder keine ausgeprägte,

weil sich das entwickelt, weil es ein Prozess ist. Durch Steinentwicklung, durch Ablagerung kommt es zu einer Inflammation vor Ort, die dann mit den Steinen zu einer Niereninsuffizienz führt. Also, sehr viele Kinder mit dem ersten Event Steinabgang werden diagnostiziert und schon sehr früh mit einer nur minimal eingeschränkten Nierenfunktion gesehen. Insofern ist für diese Kohorte diese Studie repräsentativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sonstige Wortmeldungen dazu? – Sehe ich im Augenblick nicht. Frau Groß dann noch mal.

Frau Groß: Dann vielleicht noch eine Frage dazu: Es ist aber doch auch richtig, dass Patienten teilweise erst diagnostiziert werden, wenn die Niere schon komplett ausgefallen ist. Es ist tatsächlich so, dass es diese Patienten gibt, die dann erstmalig diagnostiziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe jetzt eine Körperbewegung bei Herrn Pape. Wer den Körper bewegt, bekommt auch das Wort. Herr Pape, bitte.

Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen): Ja, das ist so. Gerade bei sehr schweren Fällen kann es schon im Säuglingsalter dazu kommen, dass die Kinder quasi über eine Gedeihstörung auffallen, dass dann plötzlich Wasser eingelagert wird, kein Urin mehr da ist und die dann schon mit einer präterminalen oder terminalen Niereninsuffizienz auffallen und dann die Oxalose diagnostiziert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Oh hat sich auch bewegt. Herrn Knauf kann ich nicht sehen, der kommt aber auch noch dran. – Herr Oh.

Herr Dr. Oh (UKE): Ich glaube, gerade bei den internistischen Patienten ist das häufig der Fall. Steinentstehungen sind sehr häufig, sodass nicht immer eine metabolische Abklärung bei den Patienten erfolgt. Dabei wird häufig übersehen, dass bereits eine ausgeprägte Niereninsuffizienz vorliegt, die dann sehr spät festgestellt wird. Das ist leider die Realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knauf, noch etwas zu ergänzen oder haben wir alles?

Herr Prof. Knauf (Charité): Es wurde soweit abgedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich möchte auch gerne auf die Nierensteinkoliken zurückkommen, auf die Frage, wie die im Kindesalter diagnostiziert werden könnten. Es war die Befürchtung in der Nutzenbewertung, dass das schwierig sein könnte, weil Kinder, wenn man sie befragt, es relativ schwer haben, ihren Schmerz nur sehr schwer lokalisieren können. Es ist sehr selten, aber von Erwachsenen hört man immer, dass es eine sehr eindrucksvolle Symptomatik ist. Insofern hätte ich gerne gewusst, wie sich das im Kindesalter darstellt und was Sie dafür als charakteristisch ansehen. Wir haben hier vier Kriterien für die Nierensteinkoliken, und welche halten Sie da für relevant und ausreichend?

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

Herr Dr. Oh (UKE): Wir haben die ganze Spannweite der klinischen Symptome. Die häufigsten sind wie bei Erwachsenen starke Schmerzen, die auftreten können. Das sind die kolikartigen Schmerzen, die aber teilweise länger brauchen, bis sie festgestellt werden, weil man das bei Kindern so selten sieht. Man denkt immer, das ist was anderes, das ist eine Durchfallerkrankung, das ist der Blinddarm oder etwas Ähnliches. Also, es braucht den sensiblen Arzt, der das hinterfragt.

Mikrohämaturie oder auch Makrohämaturie, der Abgang von Blut, kann auch ein erstes Zeichen sein, dass sich da Steine bewegt, mobilisiert haben. In diesem Rahmen passiert das auch. Eine andere Gruppe – Im Rahmen von Routineuntersuchungen werden Ultraschalluntersuchungen gemacht, und dort findet man den Nachweis von Steinen oder beginnender Nephrokalzinose, also der Ablagerung von Kalzium- und Phosphatprodukten in der Niere. Diese ganze Spannweite ist da und wird teilweise relativ spät gesehen, weil nicht alle darauf sensibilisiert sind, darüber nachzudenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Pape noch dazu und dann Frau Wenzel-Seifert mit einer Nachfrage. – Herr Professor Pape.

Herr Prof. Dr. Pape (Uniklinikum Essen): Das Meiste hat Herr Oh schon gesagt, aber es gibt eine gar nicht so kleine Gruppe, auch schon von Säuglingen oder Kleinkindern, die mit schwersten Bauchschmerzen kommen. Der Pädiater macht eigentlich immer einen Ultraschall, um abzuklären, wo die Bauchschmerzen und Steine herkommen; denn das sind sehr schlanke, da kann man sehr gut im Ultraschall sehen ... (akustisch unverständlich). Und ja, es gibt auch die Gruppe, bei der es grundsätzlich bei der Nephrokalzinose abgelagert wird, dass die Steine quasi die gesamte Niere verkalken und nicht einzeln abgehen. Aber das fällt häufig schon bei Hüftsonographien oder anderen Dingen, wie Herr Oh gesagt hat, auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pape. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage dazu.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage ging bezog sich nicht auf die Frage, wie man die Erkrankung diagnostiziert, sondern mehr darum, wie man mit diesem Endpunkt umgeht. Es ist in unseren Studien immer wichtig, patientenrelevante Endpunkte zu erfassen. Da ist ein Schmerzereignis unzweifelhaft patientenrelevant. Aber es muss in irgendeiner Weise in dieser Studie erfasst werden und zweifelsfrei erfasst werden, dass man alle Ereignisse erfasst, aber auch nur die Ereignisse erfasst und nicht auch noch den Magen-Darm-Infekt, der vielleicht dazwischenkommt, den Kinder in dem Alter sehr häufig haben, oder irgendwelche anderen Bauchschmerzen. So die Frage: Wenn man weiß, das Kind hat diese Erkrankung und es hat zuvor schon Nierensteinkoliken gehabt, kann man dann eigentlich davon ausgehen, dass die zweifelsfrei erkannt werden, oder gibt es da diagnostische Unsicherheiten, sodass man gegebenenfalls doch auf jeden Fall auf die von Ihnen erwähnte Hämaturie oder Ultraschall zur Absicherung zurückgreifen muss, um das ganz klar eingrenzen zu können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Oh.

Herr Dr. Oh (UKE): Ich glaube, da muss man in den Alterskohorten ein wenig unterscheiden. Wenn wir von Kindern sprechen, reden wir von null bis 18 Jahren. Natürlich ist das

Säuglingsalter schwieriger, weil ihnen die Lokalisation schwerfällt. Aber ich glaube, in Kombination mit der Tatsache, wenn man weiß, dass ein Patient eine PH1 hat und zum Stein neigt und in einer gewissen Risikokonstellation ein gewisses Risiko hat, also im Rahmen von Dehydratationen, Durchfällen, Erbrechen, dann ist durch die sensible körperliche Untersuchung in Kombination mit Mikrohämaturie, aber vor allem mit der Durchführung von Ultraschall und der Quantifizierung der Steinmenge und der Steingrößen die Diagnose nur so zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Frau Teupen, ich hatte vergessen, nachzufragen: War Ihre Frage zu den Erfassungsinstrumenten hinreichend beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 47 Minuten darzustellen. Wer möchte das tun? – Herr Schmeil, bitte.

Herr Schmeil (Alnylam): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen sehr für Ihre Fragen, auch für die interessierte Diskussion zu unserem Produkt Lumasiran zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1. Ich kann noch einmal kurz zusammenfassen: Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft und bisher nicht adäquat therapiert werden konnte. Lumasiran ist die erste und einzige medikamentöse Therapie, die kausal ansetzt, weil sie den Oxalatspiegel von PH1-Patienten effektiv, und zwar im Urin wie im Plasma, nachhaltig senken kann und damit auf die Krankheitsnoxe abzielt. Die ILLUMINATE-A- und -B-Studien zeigen, dass bei über 80 Prozent der Patienten eine Normalisierung bzw. eine annähernde Normalisierung des Oxalatspiegels bei einem guten Sicherheitsprofil erreicht wurde.

Ich möchte an dieser Stelle ergänzen – und das ist vorher in den Fragen angeklungen –, dass wir ein Studienprogramm mit einer Studie aufgelegt haben, die nennt sich ILLUMINATE-A, eine ILLUMINATE-B, eine ILLUMINATE-C, wo wir Patienten aller Altersstufen, aber auch unterschiedlicher Grade, der Schweregrade der Erkrankung untersuchen. Die ILLUMINATE-C-Studiendaten werden auch noch nachgereicht.

Von den klinischen Experten haben wir heute in eindrucksvoller Weise gehört, wie hoch der Leidensdruck dieser Patienten und damit der ungedeckte medizinische Bedarf sind, und zwar für Kinder wie für Erwachsene. Lumasiran hat das Potenzial, diese therapeutische Lücke zu schließen und den Patienten somit eine Chance für eine Teilhabe am sozialen Leben sowie eine gute Lebensqualität zu öffnen. – Wir danken Ihnen damit herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank allen, die uns in der letzten guten Dreiviertelstunde Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere danke an die drei Kliniker dafür, dass sie uns von ihren

Erfahrungen haben profitieren lassen. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Bewertung und die Diskussion auch innerhalb des Unterausschusses Arzneimittel einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns nicht bei der nächsten Anhörung noch begleiten und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Für die Mitglieder des Unterausschusses und die Anzuhörenden, die weiterhin teilnehmen: Es geht um 14:57 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und tschüss an die, die weg sind. Die anderen haben jetzt knapp zehn Minuten Pause. – Danke.

Schluss der Anhörung: 14:50 Uhr