

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Volanesorsen (Waylivra®)*

Akcea Therapeutics Germany GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammengefasste Ergebnisse zur Morbidität der Studie APPROACH .....	14
Tabelle 1-9: Zusammengefasste Ergebnisse zur Sicherheit der Studie APPROACH .....	17
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ( <i>Adverse Event of Special Interest</i> )
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApoC-III	Apolipoproteins C-III
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
FCS	Familiäres Chylomikronämiesyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LPL	Lipoproteinlipase
LSM	Least Square Mean
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure ( <i>messenger RNA</i> )
N/A	Nicht anwendbar
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Akcea Therapeutics Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Esslinger Straße 7 D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Michael Jiresch
<b>Position:</b>	VP, Geschäftsführer Deutschland, Österreich, Schweiz, CEE
<b>Adresse:</b>	Akcea Therapeutics Germany GmbH Esslinger Straße 7 D-70771 Leinfelden-Echterdingen
<b>Telefon:</b>	Mobil: +49 151 40 20 5300
<b>Fax:</b>	Nicht vorhanden
<b>E-Mail:</b>	mjiresch@akceatx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
<b>Anschrift:</b>	Regus House, Harcourt Centre, Harcourt Road, Dublin 2 Ireland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Volanesorsen</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Waylivra®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b><i>Noch nicht zugewiesen</i></b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Volanesorsen (Waylivra®) ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid (ASO), das für die Behandlung des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS) entwickelt wurde. Bei FCS handelt es sich um eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung, die sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte (> 880 mg/dL) im Blutserum auszeichnet. Diese stark erhöhten Triglyzerid- und damit Chylomikronwerte führen zu einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome, die sich auf körperlicher, psychischer und kognitiver Ebene bemerkbar machen. Die schwerwiegendste Folge von FCS sind potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden. Die Entstehung von FCS beruht auf einer Funktionsstörung des Lipoproteinlipase (LPL)-abhängigen Abbaus von Triglyzeriden. Ursächlich dafür können verschiedene Mutationen sein, darunter Veränderungen in den Genen für die LPL, das Apolipoprotein C2, das Apolipoprotein A5, den *Lipase Maturation Factor 1* oder das *Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1*.

Als ASO bindet Volanesorsen hochselektiv an die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) des Apolipoproteins C-III (ApoC-III), eines zentralen körpereigenen Inhibitors des Abbaus triglyzeridhaltiger Lipoproteine, vermittelt so den Abbau dieser mRNA und hemmt folglich die ApoC-III-Proteinbiosynthese. Unabhängig von den zugrundeliegenden Mutationen ermöglicht Volanesorsen dadurch den LPL-unabhängigen Abbau von Triglyzeriden und senkt so die für FCS ursächlichen stark erhöhten Triglyzeridwerte und reduziert die damit einhergehenden Symptome und Folgeerkrankungen.



Volanesorsen ist der weltweit einzig zugelassene Wirkstoff für die Behandlung von Patienten mit FCS.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier <sup>a</sup></b>
Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war. <sup>b</sup>	03.05.2019	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Redaktionelle Anpassung. Der genaue Wortlaut der deutschen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) lautet: „Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war.“</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)	Nicht zutreffend. <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der Zusatznutzen wird im Vergleich zu dem in der pivotalen *Randomized Controlled Trial* (RCT)-Studie APPROACH verwendeten Komparator Placebo dargestellt. Bei der Studie APPROACH handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie, bei der die Patienten eine fettarme Diät von ≤ 20 g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden mussten und zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 handelt es sich bei Volanesorsen (Waylivra®) in dem Anwendungsgebiet FCS um ein Arzneimittel für seltene Leiden, eine *Orphan Designation* wurde durch die *European Medicines Agency* (EMA) am 09.01.2014 positiv befürwortet und am 19.02.2014 durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/14/1249). Der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurde mit der Zulassung am 03.05.2019 abschließend bestätigt.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, bei der die Patienten eine fettarme Diät von  $\leq 20$  g Fett pro Tag einhalten und Alkohol vermeiden mussten und zudem in beiden Studienarmen im Bedarfsfall symptomatisch behandelt wurden (Best-Supportive-Care). Neben der diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie wurde die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol durch regelmäßige Beratungsgespräche während der gesamten Studiendauer unterstützt. Dieses Studiendesign ist dem G-BA nach plausibel und geeignet zur Umsetzung der von ihm im Falle der Überschreitung der Umsatzgrenze festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen bei der Behandlung von FCS-Patienten erfolgt gegenüber der in der pivotalen Studie APPROACH verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität und Sicherheit. Die Dimension Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Sicherheit ausgewertet. Für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden. Allerdings ist hier darauf hinzuweisen, dass generische Fragebögen wie der in der Studie APPROACH verwendete *Short Form (36) Health Survey (SF-36)* nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen. Validierte krankheitsspezifische Fragebögen stehen derzeit noch nicht zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der RCT-Studie APPROACH (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9). Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie COMPASS, bei der eine kleine Teilpopulation dem Anwendungsgebiet FCS entspricht, sowie der laufenden offenen, einarmigen, multizentrischen Langzeitstudie APPROACH OLE, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Volanesorsen bei FCS-Patienten untersucht, werden in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) ergänzend zu den Ergebnissen der Studie APPROACH dargestellt. In der folgenden Zusammenfassung wird auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen, da der Zusatznutzen aus den Ergebnissen der Studie APPROACH abgeleitet wird.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammengefasste Ergebnisse zur Morbidität der Studie APPROACH

Endpunkt <sup>a</sup>	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer <sup>b</sup> [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
<b>Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte</b>			
<b>Prozentuale Veränderung der Nüchtern- Triglyzeridwerte</b>	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -94,1 [-121,7; -66,6] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,49 [-2,04; -0,94]		<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -77,8 [-106,4; -49,1] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,02 [-1,53; -0,51]		<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -49,1 [-94,7; -3,5] p = 0,0347 Hedges' g [95 % KI]: -0,43 [-0,92; 0,06]		<b>Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen</b>
<b>Absolute Veränderung der Nüchtern- Triglyzeridwerte</b>	Monat 3: Differenz LSM [95 % KI]: -1804 [-2306; -1302] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,57 [-2,12; -1,01]		<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	Monat 6: Differenz LSM [95 % KI]: -1604 [-2045; -1163] p < 0,0001 Hedges' g [95 % KI]: -1,45 [-1,99; -0,90]		<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	Monat 12: Differenz LSM [95 % KI]: -1025 [-1932; -118] p = 0,0268 Hedges' g [95 % KI]: -0,51 [-1,00; -0,02]		<b>Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen</b>
<b>Responderanalyse Nüchtern- Triglyzeridwerte – Absolute Schwellenwerte</b>	< 750 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 186,16 [12,86; N/A] p = 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 6: OR [95 % KI]: 59,36 [3,67; 959,47] p = 0,0040	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 12: OR [95 % KI]: 44,55 [3,28; 604,46] p = 0,0043	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	< 500 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 62,56 [4,10; 954,65] p = 0,0029	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <sup>a</sup>	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer <sup>b</sup> [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 32,48 [1,96; 537,18] p = 0,0150	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 42,72 [2,18; 835,36] p = 0,0133	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
	< 880 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 190,91 [13,88; N/A] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 34,72 [3,82; 315,34] p = 0,0016	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 25,97 [2,51; 268,68] p = 0,0063	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
	< 1000 mg/dL	Monat 3: OR [95 % KI]: 101,47 [11,48; 897,12] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
		Monat 6: OR [95 % KI]: 60,08 [6,31; 571,95] p = 0,0004	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
		Monat 12: OR [95 % KI]: 18,51 [2,41; 141,92] p = 0,0050	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	
	<b>Responderanalyse Nüchtern- Triglyzeridwerte – Prozentuale Reduktion</b>	≥ 20 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 238,25 [19,83; N/A] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
			Monat 6: OR [95 % KI]: 59,19 [9,63; 363,41] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
			Monat 12: OR [95 % KI]: 7,81 [2,19; 27,90] p = 0,0015	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		≥ 30 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 107,84 [14,91; 779,84] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
Monat 6: OR [95 % KI]: 177,33 [18,60; N/A] p < 0,0001			<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <sup>a</sup>	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer <sup>b</sup> [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
		Monat 12: OR [95 % KI]: 20,02 [4,27; 93,94] p = 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	≥ 40 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 99,69 [15,75; 631,06] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 6: OR [95 % KI]: 126,66 [13,13; N/A] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 12: OR [95 % KI]: 36,35 [6,54; 201,92] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	≥ 50 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 213,03 [20,67; N/A] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 6: OR [95 % KI]: 106,91 [6,65; N/A] p = 0,0010	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 12: OR [95 % KI]: 97,30 [8,34; N/A] p = 0,0003	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	≥ 60 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 130,26 [14,11; N/A] p < 0,0001	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 6: OR [95 % KI]: 108,33 [6,63; N/A] p = 0,0010	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 12: OR [95 % KI]: 65,13 [3,86; N/A] p = 0,0038	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
	≥ 70 %	Monat 3: OR [95 % KI]: 90,64 [6,18; N/A] p = 0,0010	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 6: OR [95 % KI]: 59,41 [3,62; 976,01] p = 0,0042	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>
		Monat 12: OR [95 % KI]: 29,30 [1,75; 489,56] p = 0,0187	<b>Erheblicher Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt <sup>a</sup>	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer <sup>b</sup> [95 % KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
<b>Häufigkeit behandlungsassoziierter unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden</b>		
<b>Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung</b>	OR [95 % KI]: 0,029 [0,001; 0,894] p = 0,0242	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<p>LSM: Least Square Mean; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N/A: nicht anwendbar  a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.  b: Je nach Angabe Differenz LSM oder OR. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95 % KI].</p>		

Tabelle 1-9: Zusammengefasste Ergebnisse zur Sicherheit der Studie APPROACH

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	Placebo: n = 31 (93,9 %) Volanesorsen: n = 32 (97,0 %) RR [95 % KI]: 1,03 [0,93; 1,15] p = 0,5556	<b>Keine Auswirkung</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</b>	Placebo: n = 12 (36,4 %) Volanesorsen: n = 31 (93,9 %) RR [95 % KI]: 2,58 [1,63; 4,09] p < 0,0001	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>	Placebo: n = 3 (9,1 %) Volanesorsen: n = 5 (15,2 %) RR [95 % KI]: 1,67 [0,43; 6,41] p = 0,4575	<b>Keine Auswirkung</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</b>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 4 (12,1 %) RR [95 % KI]: 9,00 [0,50; 160,69] p = 0,1351	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Placebo: n = 5 (15,2 %) Volanesorsen: n = 7 (21,2 %) RR [95 % KI]: 1,40 [0,49; 3,97] p = 0,5265	<b>Keine Auswirkung</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</b>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	<b>Ergänzend dargestellt</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Volanesorsen vs. Placebo Effektschätzer [95 % KI], p-Wert	Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	<b>Geringe Auswirkung</b>
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten und potentiell mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 9 (27,3 %) RR [95 % KI]: 19,00 [1,15; 313,45] p = 0,0395	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</i>	Es traten keine Todesfälle in der Studie APPROACH oder dem weiteren Studienprogramm mit Volanesorsen auf.	<b>Keine Auswirkung</b>
<i>Thrombozytenzahl von &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> (AESI)</i>	Placebo: n = 0 (0,0 %) Volanesorsen: n = 3 (9,4 %) RR [95 % KI]: 7,22 [0,39; 134,27] p = 0,1852	<b>Keine Auswirkung</b>
<i>Zweimaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von &lt; 140.000/mm<sup>3</sup> oder einmaliges Auftreten einer Thrombozytenzahl von &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></i>	Placebo: 8 (24,2 %) Volanesorsen: n = 22 (68,8 %) RR [95 % KI]: 2,84 [1,49; 5,42] p = 0,0016	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<i>Lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 20 (60,6 %) RR [95 % KI]: 41,00 [2,58; 650,54] p = 0,0085	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<i>Grippeähnliche Reaktionen</i>	Placebo: 0 (0,0 %) Volanesorsen: 2 (6,1 %) RR [95 % KI]: 5,00 [0,25; 100,26] p = 0,2928	<b>Ergänzend dargestellt</b>
<i>Blutungen</i>	Placebo: 4 (12,1 %) Volanesorsen: 16 (48,5 %) RR [95 % KI]: 4,00 [1,50; 10,70] p = 0,0057	<b>Ergänzend dargestellt</b>
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; AESI: Adverse Event of Special Interest		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Bei FCS handelt es sich um eine schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung, deren schwerwiegendste Folge potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden sind. Aufgrund der Symptome, Komplikationen und Langzeitfolgen von FCS und den damit verbundenen negativen Auswirkungen auch auf die psychische und kognitive Gesundheit sowie aufgrund bisher fehlender Behandlungsmöglichkeiten besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die betroffenen Patienten.

### **Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension Morbidität**

Triglyzeride sind nicht nur ein wichtiges diagnostisches Merkmal, sondern auch Teil des klinischen Erscheinungsbildes von FCS. In der Fachliteratur und den Behandlungsempfehlungen wird allgemein anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte im Blutplasma das vorrangige Ziel im Management von FCS-Patienten ist. Die durch erhöhte Triglyzeridwerte und Chylomikronämie bedingten akuten Folgeerkrankungen sowie Langzeitkomplikationen beeinträchtigen in massiver Weise den Alltag betroffener FCS-Patienten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FCS-Patienten sowohl ein höheres Risiko als auch einen schwereren Verlauf einer akuten Pankreatitis haben als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten. Generell steigt dabei das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden Triglyzeridwerten. Diese Studien unterstreichen den Stellenwert, den die Reduktion der Triglyzeridwerte für die Behandlung von FCS-Patienten hat.

Mit der Studie APPROACH konnte gezeigt werden, dass Volanesorsen zu einer langfristigen Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte führt. Dies war sowohl auf Ebene der prozentualen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Reduktion als auch auf Ebene der absoluten Reduktion für die Monate 3, 6 und 12 der Fall. Für den Monat 3 und 6 sind diese Ergebnisse zudem auf Basis des Hedges' g von klinischer, quantifizierbarer Relevanz. Die scheinbare Abnahme der Wirksamkeit insbesondere für den Monat 12 ist wahrscheinlich auf Patienten zurückzuführen, bei denen die Dosierungsfrequenz angepasst wurde, bzw. auf Patienten, die zwar aus der Studie ausgeschieden, aber deren Messwerte dennoch in die Analyse eingeflossen sind. Darüber hinaus weisen auch alle durchgeführten Responderanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil bei dem adjustierten Odds Ratio (OR) für die mit Volanesorsen behandelten Patienten auf. Diese Ergebnisse bestätigen damit den mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz aufgezeigten klinisch relevanten Effekt bei der prozentualen und absoluten Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu Monat 3 und Monat 6. Außerdem ergeben die Responderanalysen auch einen klinisch relevanten Vorteil für Volanesorsen bei der Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte für den Monat 12 und unterstreichen so die langfristige Wirksamkeit des Arzneimittels.

Zusammenfassend zeigt die Studie APPROACH eine langfristige, klinisch relevante Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei mit Volanesorsen behandelten Patienten, die über die gesamte Studiendauer hinweg zu beobachten ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass Patienten trotz der langen diätstabilisierenden Run-in-Phase von mindestens sechs Wochen zu Beginn der Studie weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte aufwiesen. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken. Im Gegensatz zur Volanesorsen-Gruppe blieben diese Werte für Patienten der Placebo-Gruppe über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant auf diesem stark erhöhten Niveau. Dies unterstreicht, dass eine Diät allein keine effiziente Maßnahme zur Behandlung von FCS-Patienten darstellt.

Bei der Betrachtung der Häufigkeit und Intensität abdominaler Schmerzen konnte zwar ein Trend, aber kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Volanesorsen gezeigt werden.

In einer *post-hoc* durchgeführten und im Studienbericht dargestellten Analyse wurden diejenigen Patienten betrachtet, die multiple ( $\geq 2$ ) unabhängig bestätigte akute Pankreatitiden innerhalb von fünf Jahren vor der ersten Dosierung hatten. Die hier eingeschlossenen Patienten weisen im Vergleich zur Gesamtpopulation womöglich eine größere Wahrscheinlichkeit auf, im Krankheitsverlauf, aber auch im Verlauf der Studie ein weiteres Ereignis einer akuten Pankreatitis zu zeigen. Diese Patienten stellen daher eine spezifische Risikogruppe für wiederholt auftretende akute Pankreatitiden dar und sind deshalb von besonderer klinischer Relevanz, zumal eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse wie beispielsweise eine chronische Pankreatitis bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden kann. Bei dieser Analyse konnte eine statistisch signifikante Reduktion in der Anzahl behandlungsassoziierter Ereignisse unter Volanesorsen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Dabei ist festzuhalten, dass im Gegensatz zur Placebo-Gruppe keiner der Volanesorsen-behandelten Patienten in diesem Patientenkollektiv eine unabhängig

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

bestätigte akute Pankreatitis während der Behandlungsphase oder danach erlitt. Darüber hinaus zeigte sich für die Gesamtpopulation ein positiver Trend bei der Reduktion akuter Pankreatitiden bei mit Volanesorsen behandelten Patienten.

Bei der Bewertung der Häufigkeit abdominaler Schmerzen und unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden ist zu beachten, dass die Studie APPROACH nicht darauf gepowert war, solche Effekte darzustellen.

Bei dem Vergleich der zwei Behandlungsgruppen ergaben sich bei der Betrachtung des Gesundheitszustands anhand der Visuellen Analogskala (VAS) des *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei ist zu beachten, dass die FCS-Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die VAS zeigten, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen.

**Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zwar konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 festgestellt werden. Dabei ist jedoch grundsätzlich zu beachten, dass generische Fragebögen wie der SF-36 nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientenpopulation zu erfassen. Wie schon für die VAS des EQ-5D erwähnt, zeigten Patienten in der Studie APPROACH ungewöhnlich hohe Basiswerte für die Domänen des SF-36, was auf die Bewältigungsstrategien dieser Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung zurückzuführen sein könnte. Derzeit werden krankheitsspezifische Fragebögen für FCS-Patienten entwickelt. Diese stehen aber noch nicht für die Erhebung in klinischen Studien zur Verfügung, so auch nicht für die in diesem Dossier dargestellte Studie APPROACH, der ersten in der Indikation FCS durchgeführten RCT-Studie der Phase III.

Ergebnisse der retrospektiven Analyse ReFOCUS auf Basis von patientenberichteten Fragebögen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Volanesorsen zu einer Verbesserung physischer, psychischer und kognitiver Symptome und damit verschiedener Aspekte der Lebensqualität von FCS-Patienten geführt hat. Darüber hinaus führte Volanesorsen auch zu einer Reduktion der Auswirkungen von FCS auf das persönliche, soziale und berufliche Leben dieser Patienten.

**Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit**

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Volanesorsen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit FCS bewertet. Insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Volanesorsen festgestellt werden. Es zeigte sich eine geringe Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Therapieabbruch führten. Die entsprechenden Ereignisse betrafen entweder die Thrombozytenzahl oder waren allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bzw. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zuzuordnen. Anzumerken ist, dass es nach der Einführung eines intensiveren Monitorings der Thrombozytenzahl weder zu einem Abfall der Thrombozyten auf  $< 50 \times 10^9/L$  noch zu einem mit Thrombozyten assoziierten Therapieabbruch in der Studie APPROACH kam. Auch das diesem wesentlichen Sicherheitsaspekt entsprechende AESI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen einer Blutung zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, und es kam zu keinen starken oder schweren Blutungen. Es wurden keine Todesfälle im Studienprogramm mit Volanesorsen berichtet.

Insgesamt weist Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Der zentrale Sicherheitsaspekt einer Thrombozytopenie ist reversibel und kann durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigte Risk-Management-Plans kontrolliert werden. Diesem Dokument ist auch zu entnehmen, dass trotz umfassender Untersuchungen kein endgültiger kausaler Mechanismus für die Abnahme der Thrombozytenzahl unter der Behandlung mit Volanesorsen identifiziert werden konnte. Außerdem weisen FCS-Patienten erhebliche asymptotische Schwankungen in ihrer Thrombozytenzahl auf und könnten daher allein auf Basis ihrer Erkrankung einem höheren Risiko einer Thrombozytopenie ausgesetzt sein.

**Subgruppenanalysen**

Bei der Analyse der Subgruppen konnten keine endpunktübergreifenden systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Daher wird hier auf eine detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse aus diesen Subgruppenanalysen verzichtet.

**Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen**

Für die Dimension Morbidität ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Volanesorsen für Patienten mit FCS. Gemäß § 5 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV sowie insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung vorliegt. Dementsprechend basiert der insgesamt beträchtliche Zusatznutzen von Volanesorsen auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Reduktion der Nüchtern-Triglyzeridwerte sowie der Reduktion der Häufigkeit unabhängig bestätigter akuter Pankreatitiden bei Patienten mit multiplen Ereignissen in den letzten fünf Jahren vor Beginn der Studie. Hier konnte für die prozentuale Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ein erheblicher Zusatznutzen für den Monat 3 sowie ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Monat 6 festgestellt werden. In Übereinstimmung damit zeigt sich für die absolute Veränderung der Nüchtern-Triglyzeridwerte ein erheblicher Zusatznutzen sowohl für den Monat 3 als auch den Monat 6, ein erheblicher Zusatznutzen wird ebenfalls für alle Responderanalysen zu den Zeitpunkten Monat 3, Monat 6 und Monat 12 erreicht. Bei der Betrachtung des klinisch besonders

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

bedeutsamen Patientenkollektivs mit multiplen unabhängig bestätigten akuten Pankreatitiden in den letzten fünf Jahren vor der ersten Dosierung mit Volanesorsen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen durch eine spürbare Linderung der Erkrankung festgestellt werden.

Insgesamt weist Volanesorsen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die zentralen Sicherheitsaspekte sind reversibel und können durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans kontrolliert werden.

Die Ergebnisse aus der RCT-Studie COMPASS unterstützen die oben getroffenen Aussagen, und die offene, einarmige Langzeitstudie APPROACH OLE unterstreicht die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Volanesorsen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung des schwerwiegenden und sehr seltenen FCS begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

Auf Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Daten konnte für Volanesorsen (Waylivra®) ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Dimension Morbidität gezeigt werden. Für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten keine Vorteile für Volanesorsen festgestellt werden, allerdings ist hier zu beachten, dass generische Fragebögen nicht unbedingt die für die betroffene Patientenpopulation relevante Problematik abbilden und dementsprechend unter Umständen auch nicht sensitiv genug sind, um eine therapiebedingte Verbesserung in dieser Dimension zu erfassen. Ergebnisse einer retrospektiven Analyse deuten jedoch darauf hin, dass Volanesorsen zu einer Reduktion der Krankheitslast sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität von FCS-Patienten führen kann. Für die Dimension Mortalität, die im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde, liegen keine Ereignisse vor. Für die Dimension Sicherheit ergibt sich für einen Endpunkt ein Nachteil bei der Behandlung mit Volanesorsen, die betreffenden unerwünschten Ereignisse sind jedoch entweder leichte oder moderate Ereignisse im Rahmen der Verträglichkeit des Arzneimittels oder reversibel und durch die Implementierung des von der EMA und der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans kontrollierbar. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Volanesorsen (Waylivra®) im Anwendungsgebiet FCS möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser schwerwiegenden Erkrankung, für deren Behandlung es bisher kein zugelassenes Arzneimittel gab, überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Volanesorsen (Waylivra®) für Patienten mit FCS insgesamt als **beträchtlicher Zusatznutzen** bewertet.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Volanesorsen wurde zur Behandlung von Patienten mit FCS entwickelt. Diese schwerwiegende und sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung zeichnet sich durch extrem hohe Triglyzeridwerte im Blutserum aus. Die damit einhergehenden erhöhten Chylomikronwerte können zu einer reduzierten Mikrozirkulation des Blutes in der Bauchspeicheldrüse und damit, wie auch das Auftreten der freien Fettsäuren im Pankreas, zu schwerwiegenden klinischen Symptomen wie schwere abdominale Schmerzen und Folgeerkrankungen wie wiederkehrende und potentiell tödlich verlaufende akute Pankreatitiden führen.

Mit ihren für die Krankheit charakteristischen stark erhöhten Triglyzeridwerten zeigen FCS-Patienten ein erhöhtes Risiko einer akuten Pankreatitis, die zudem schwerwiegender verlaufen kann als Pankreatitiden anderer Ätiologie. Langzeitkomplikationen sind unter anderem eine chronische Pankreatitis, ein pankreatogener Typ 3c-Diabetes mellitus sowie pankreatogene endokrine oder exokrine Insuffizienzen. Dabei kann eine permanente Schädigung der Bauchspeicheldrüse bereits durch einen einzelnen Pankreatitis-Schub ausgelöst werden.

Neben dieser körperlichen Ebene macht sich die Krankheit aber auch auf kognitiver und psychischer Ebene bemerkbar, beispielsweise durch das Auftreten von *Brain Fog*, mangelnder Konzentration, einem eingeschränkten Erinnerungsvermögen, Angst oder Depression.

Allgemein sind FCS-Patienten sowohl einem höheren Risiko als auch einem schwereren Verlauf einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen Triglyzeridwerten. Dabei steigt das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden Triglyzeridwerten. Betrachtet man die Basiswerte der pivotalen Studie APPROACH, so zeigten die Patienten zu Studienbeginn extrem hohe Triglyzeridwerte. Bemerkenswert ist, dass diese Werte derart entgleist sind trotz der fettarmen Diät, die diese Patienten bereits für mindestens sechs Wochen während der Run-In-Phase einhalten mussten. Auch eine in der Krankengeschichte eines Großteils dieser Patienten dokumentierte vorhergehende Behandlung mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen extrem hohen Triglyzeridwerten nicht entgegenwirken. Diese Beobachtungen decken sich mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachpublikationen. Daher umfasst die Zielpopulation von Volanesorsen (Waylivra®) alle erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigtem FCS.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Es gibt neben Volanesorsen keine zugelassene Behandlung von FCS-Patienten. Allgemein ist anerkannt, dass die Senkung der Triglyzeridwerte das vorrangige Ziel im Management dieser Patienten ist. Jedoch zeigen lipidsenkende Mittel wie Fibrate, Statine oder Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung generell eine nur minimale oder überhaupt keine Wirkung. Für eine unbedingte Therapieempfehlung dieser Mittel im Off-Label-Gebrauch gibt es daher keine ausreichende Evidenz.

Allgemein wird für FCS-Patienten die Einhaltung einer strikten Diät sowie die Vermeidung von Alkohol, Übergewicht und bestimmten Medikamenten empfohlen (Best-Supportive-Care). Dennoch ist eine solche Diät nur schwierig einzuhalten; die Maßnahmen sind darüber hinaus nicht effizient, so dass diese Patienten trotz einer Diät weiterhin stark erhöhte Triglyzeridwerte zeigen und damit auch ein gesteigertes Risiko für akute Pankreatitiden haben.

Aufgrund der Symptomatik sowie der mit FCS assoziierten Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen besteht ein hoher medizinischer Bedarf, der nun mit der Zulassung von Volanesorsen gedeckt werden kann. Dabei führt Volanesorsen zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Triglyzeridwerte und damit einhergehend zu einem verminderten Auftreten potentiell tödlich verlaufender akuter Pankreatitiden. Dieses Arzneimittel stellt somit im Vergleich zu einer alleinigen fettreduzierten Diät einen effektiveren Therapieansatz dar, der über das bisher zur Verfügung stehende und rein reaktive Management von Symptomen und Folgeerkrankungen hinausgeht. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in der Erteilung einer *Orphan Designation* für Volanesorsen durch die Europäische Kommission wider, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurde auf Basis der Schwere der Erkrankung und dem bisherigen Fehlen von therapeutischen Alternativen mit der Erteilung der bedingten Zulassung bestätigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)	60–121
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)	Erwachsene Patienten mit FCS	Beträchtlich	60–121
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)	<b>1. Behandlungsjahr <sup>b</sup>:</b> 631.119,05 € – 879.745,60 €  <b>Ab dem 2. Behandlungsjahr <sup>c</sup>:</b> 497.246,10 € – 994.492,20 €	<b>1. Behandlungsjahr <sup>b</sup>:</b> 37.867.143 € – 106.449.218 €  <b>Ab dem 2. Behandlungsjahr <sup>c</sup>:</b> 29.834.766 € – 120.333.556 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Der Behandlungsmodus des ersten Behandlungsjahres weicht von dem des zweiten und aller weiteren Behandlungsjahre ab, weshalb die geforderten Angaben getrennt für das erste und die Folgejahre dargestellt werden.</p> <p>b: Bei normaler Thrombozytenzahl erfolgt laut Fachinformation die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra<sup>®</sup>) in den ersten drei Behandlungsmonaten einmal wöchentlich, gefolgt von einer Reduzierung der Dosisfrequenz auf eine Behandlung alle zwei Wochen für die nächsten drei Monate. Nach diesen sechs Behandlungsmonaten ergeben sich gemäß der Fachinformation drei verschiedene Behandlungsschemata, jeweils in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung gemessen an den Triglyzeridwerten. Aus diesen Schemata ergibt sich für das erste Behandlungsjahr eine Dosierung mit 33, 46 oder 39 Fertigspritzen. Die hier dargestellte Spanne umfasst daher eine Dosierung zwischen 33 und 46 Fertigspritzen pro Jahr, wobei eine Behandlung mit 33 Fertigspritzen der Standardbehandlung bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung entspricht.</p> <p>c: Im zweiten sowie allen folgenden Behandlungsjahren erfolgt die Behandlung mit Volanesorsen (Waylivra<sup>®</sup>) entweder einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen jeweils in Abhängigkeit des vorherigen Behandlungsmodus und der Thrombozytenzahl. Somit ergibt sich eine Spanne von jährlich 26 bis maximal 52 Fertigspritzen ab dem zweiten Behandlungsjahr, wobei eine Behandlung mit 26 Fertigspritzen der Standardbehandlung ab dem zweiten Behandlungsjahr bei einem ausreichenden Ansprechen auf die Behandlung während des ersten Behandlungsjahres entspricht.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>1. Behandlungsjahr:</b> 37.867.143 € – 106.449.218 €
<b>Ab dem 2. Behandlungsjahr:</b> 29.834.766 € – 120.333.556 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Familiäres Chylomikronämie-syndrom (FCS)	Erwachsene Patienten mit FCS	<b>1. Behandlungsjahr:</b> 631.119,05 € – 879.745,60 €  <b>Ab dem 2. Behandlungsjahr:</b> 497.246,10 € – 994.492,20 €	<b>1. Behandlungsjahr:</b> 37.867.143 € – 106.449.218 €  <b>Ab dem 2. Behandlungsjahr:</b> 29.834.766 € – 120.333.556 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>1. Behandlungsjahr:</b> 37.867.143 € – 106.449.218 €
<b>Ab dem 2. Behandlungsjahr:</b> 29.834.766 € – 120.333.556 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Familiäres Chylomikronämie-syndrom (FCS)	Nicht zutreffend, es handelt sich bei Volanesorsen um ein Orphan Drug.			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Bei der Anwendung von Waylivra® sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit FCS hat. Vor Therapiebeginn müssen sekundäre Ursachen von Hypertriglyzeridämie ausgeschlossen oder angemessen behandelt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt innerhalb der ersten drei Monate einmal wöchentlich 285 mg Volanesorsen als subkutane Injektion. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf alle zwei Wochen zu reduzieren. Je nach Ansprechrate der Serumtriglyzeridwerte sollte die Dosierung von Waylivra® weiter angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden. Genauere Angaben finden sich dazu in der Fachinformation. Die Patienten sollen angewiesen werden, die Injektionen in dem vom Arzt festgelegten Zeitabstand stets am gleichen Wochentag vorzunehmen. Patienten und/oder Pflegepersonal sollten in der Anwendung geschult werden.

Vor der Behandlung mit Waylivra® muss die Thrombozytenzahl gemessen werden, eine Behandlung darf nicht bei Werten unter  $140 \times 10^9/L$  initiiert werden. Bei chronischen oder ursächlich unklaren Thrombozytopenien ist eine Behandlung kontraindiziert. Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden. Es existieren hierzu detaillierte Anweisungen für Anpassungen der Häufigkeit der Überwachung der Thrombozytenzahl sowie der Dosis. Des Weiteren bestehen Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika und Antikoagulanzen. Bei Anzeichen von Blutungen, Nackensteifigkeit, untypisch starken Kopfschmerzen oder auffällig lang anhaltenden Blutungen sollten Patienten sich sofort an ihren Arzt wenden.

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig beobachtet werden. Darüber hinaus wird empfohlen, vierteljährlich routinemäßig einen Nachweis auf Nephrotoxizität mittels Urinstreifen und bei Bedarf Folgeuntersuchungen durchzuführen, detaillierte Vorgaben für das Absetzen von Waylivra® werden in der Fachinformation gegeben.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Überwachung auf Hepatotoxizität anhand der Bestimmung der Leber- und Bilirubinwerte im Serum sollte vierteljährlich erfolgen, detaillierte Vorgaben für das Absetzen von Waylivra® werden in der Fachinformation gegeben.

Eine Kontrolle auf Entzündungen sollte mit Hilfe einer vierteljährlichen Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate erfolgen.

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

Alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten und Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Waylivra® verschreiben, verteilen und anwenden, müssen Zugang zu entsprechenden Schulungsmaterialien erhalten.