

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumasiran (Oxlumo[®])

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Gewichtsbasierte Dosierung von Lumasiran	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life Health State Profile Questionnaire Visual Analog Scale
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
ICD	International Classification of Diseases
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life Questionnaire
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Last Squares-Mittelwert
m ²	Quadratmeter
min	Minute/n
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
SF-12	Short Form-12
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Germany GmbH
Anschrift:	Maximilianstrasse 35a 80539 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Netherlands B.V.
Anschrift:	Strawinskylaan 3061 1077ZX Amsterdam Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lumasiran
Handelsname:	Oxlumo®
ATC-Code:	A16AX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43491
Pharmazentralnummer (PZN)	16736921
ICD-10-GM-Code	Für die primäre Hyperoxalurie existiert kein eigener ICD-10-GM Code. Die Erkrankung wird mittels des allgemeinen Sammelcodes E74.8 „Sonstige näher bezeichnete Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels“ dokumentiert.
Alpha-ID	I16618, I16620, I19750

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Oxlumo [®] wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen angewendet.	19.11.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht zutreffend ^c	Nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Lumasiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung per definitionem auf der Zulassungsstudie beruht.</p>		

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

Lumasiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Der OD-Status von Lumasiran wurde während des Zulassungsprozesses bestätigt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Zusatznutzenbewertung von Lumasiran keine zVT bestimmt.

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 Zusatznutzenbewertung von Lumasiran basiert auf den Zulassungsstudien ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) und ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004). Die Studie ILLUMINATE-A ist eine randomisierte klinische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von ≥ 6 Jahren mit Lumasiran (plus patientenindividueller Therapie) oder Placebo (plus patientenindividueller Therapie) behandelt wurden. Damit spiegelt die Behandlungssituation im Kontrollarm der Studie ILLUMINATE-A die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland wider. Die Studie ILLUMINATE-A umfasst eine sechsmonatige doppelblinde Studienphase, gefolgt von einer dreimonatigen einfach verblindeten, einarmigen Verlängerungsphase und einer bis zu 51-monatigen offenen Verlängerungsphase. Die Studie ILLUMINATE-B ist eine einarmige, unverblindete klinische Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von < 6 Jahren über einen Zeitraum von sechs Monaten (primäre Analyse) mit Lumasiran (plus patientenindividueller Therapie) behandelt wurden, mit anschließender bis zu 54-monatiger Verlängerungsphase.

Zur Bewertung wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- *Mortalität*
 - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* dargestellt.
- *Morbidität*
 - Veränderung des Oxalatspiegels im Urin (ILLUMINATE-A und -B)
 - Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma (ILLUMINATE-A und -B)
 - Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen (ILLUMINATE-A und -B)
 - Veränderung in der Nephrokalzinose (ILLUMINATE-A und -B)
 - Veränderung der Nierenfunktion (ILLUMINATE-A und -B)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS (ILLUMINATE-A)
- Veränderung des Wachstums (ILLUMINATE-B)
- Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II (ILLUMINATE-B)
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 (ILLUMINATE-A)
 - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL (ILLUMINATE-A)
- *Nebenwirkungen (ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B)*
 - Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Auftreten von milden/moderaten/schweren UE
 - Auftreten von schwerwiegenden UE (SUE)
 - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
 - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
 - Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben
 - Auftreten von UE von besonderem Interesse.

Die Endpunktergebnisse sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst und begründen den abgeleiteten Zusatznutzen von Lumasiran.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Im Rahmen dieser Nutzendimension wurden keine Endpunkte erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
Morbidität			
Veränderung des Oxalatspiegels im Urin			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin zu Monat 3-6 ^{a,b}	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-53,55 (4,32) [-62,31; -44,78] p = 1,69 x 10 ⁻¹⁴	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin- Quotienten in Spontanurinproben zu Monat 3-6 ^{a,c}	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-71,97 (2,71) [-77,52; -66,42] p = 4,26 x 10 ⁻²¹	
Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) ^{a,d}	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,48 (5,18) [-50,10; -28,87] p = 2,86 x 10 ⁻⁸	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) ^{a,d}	LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,35 (4,79) [-49,43; -29,28] p = 1,781 x 10 ⁻⁷	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen			
ILLUMINATE-A Gesamtrate an Studienteilnehmern mit Nierensteinen in den Monaten 1-6°	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,28; 5,59] p = 0,7709	nicht quantifizierbar
ILLUMINATE-B Gesamtrate an Steinereignissen 12 Monate vor Einverständniserklärung vs. 12 Monate nach Beginn der Lumasiran-Behandlung	Steinereignisse pro 100 Patiententage	0,07 vs. 0,04	
Veränderung in der Nephrokalzinose			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nephrokalzinose zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	3/26 (11,5) vs. 0/13 (0,0)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0 (0,0) vs. 1/13 (7,7)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	19/26 (73,1) vs. 11/13 (84,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
ILLUMINATE-B Verbesserung der Nephrokalzinose zu Monat 6			
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	8/14 (57,1)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0/14 (0,0)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	10/18 (55,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0/10 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der Nierenfunktion			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nierenfunktion zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,42 (4,43) [-9,43; 8,58] p = 0,9248	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,07 [-0,74; 0,60]	
ILLUMINATE-B Veränderung der Nierenfunktion anhand eGFR zur Baseline vs. eGFR zu Monat 6	MW (SD)	112,80 (27,63) vs. 110,83 (25,23)	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	4,8 (4,18) [-3,7;13,3] p = 0,2573	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [-0,36; 1,09]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
Veränderung des Wachstums			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des Wachstums zu Monat 6			
Veränderung der Körpergröße anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,14 (0,09)	nicht quantifizierbar
Veränderung des Körpergewichts anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,06 (0,08)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II zu Monat 6	Aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Physische Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	-3,0 (4,22) [-12,1; 6,1] p = 0,4853 -0,40 [-1,46; 0,67]	
- Mentale Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	3,7 (4,46) [-5,9; 13,3] p = 0,4211 0,59 [-0,50; 1,66]	
- Krankheitslast der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	3,5 (10,71) [-19,5; 26,5] p = 0,7478 0,21 [-0,84; 1,25]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
- Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,3 (9,24) [-20,1; 19,5] p = 0,9742	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]	
- Auswirkung der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	6,0 (5,70) [-6,3; 18,3] p = 0,3110	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,70 [-0,40; 1,78]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL zu Monat 6			
- Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-11,0 (5,26) [22,2; 0,2] p = 0,0543	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,84 [-1,82; 0,16]	
- Probleme mit Stimmungen/Gefühlen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,1 (5,78) [-12,3; 12,4] p = 0,9925	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [-0,55; 1,37]	
- Probleme im Umgang mit Anderen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,6 (5,81) [-11,8; 13,0] 0,9219	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
	Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,58; 1,33]	
- Probleme in der Schule	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-8,6 (8,97) [27,7; 10,5] p = 0,3538	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,87; 1,03]	
- Gesamtscore	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-4,3 (4,69) [-14,3; 5,7] p = 0,3690	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-1,03; 0,86]	
- Psychosocial Health Summary Score	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-2,7 (5,57) [-14,5; 9,2] p = 0,6382	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-0,64; 1,27]	
- ESRD Total Score	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	8,8 (6,35) [-5,2; 22,8] p = 0,1949	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,78 [-0,34; 1,86]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen			
Auftreten von unerwünschten Ereignissen			
Jegliche UE			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,82; 1,82] p = 0,2682	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	18/18 (100,0)	
UE milden Grades			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,77; 2,02] p = 0,3205	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	13/18 (72,2)	
UE moderaten Grades			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,42; 7,27] p = 0,4261	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	5/18 (27,8)	
UE schweren Grades			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
SUE			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	1/18 (5,6)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben			
ILLUMINATE-A	RD [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,4868	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
UE, die zum Tod geführt haben			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<p>Quelle: (3-7)</p> <p>Die statistischen Analysen der einzelnen Endpunkte sind in dem Abschnitt 4.2.5.2 des Moduls 4A und in den Ergebnistabellen der Hauptanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2.3) des Moduls 4A im Detail beschrieben.</p> <p>a: Für die Endpunkte Veränderung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma sind in dieser Tabelle allein die primären Analysen der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B in dieser Tabelle darstellt. Für eine detaillierte Darstellung weitere Analysen zu diesen Endpunkten siehe Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2.3 des Moduls 4A.</p> <p>b: Der Oxalatspiegel im 24 h-Urin ist angegeben in mmol/24 h/1,73 m².</p> <p>c: Der Oxalat-Kreatinin-Quotient ist angegeben in mmol/mmol.</p> <p>d: Der Oxalatspiegel im Plasma ist angegeben in µmol/L.</p> <p>e: Für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen sind in dieser Tabelle allein die primären Analysen der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. Weitere Analysen zu diesem Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.3 des Moduls 4A ausgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	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)

Der medizinische Nutzen sowie Zusatznutzen von Lumasiran gelten durch die Zulassung, die am 19.11.2020 von der EU-Kommission vergeben wurde, als belegt. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumasiran wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden keine Daten erhoben.

Die Behandlung der PH1-Patienten mit Lumasiran bewirkte in beiden Zulassungsstudien, dass einer Überproduktion von Oxalsäure, der Krankheitsnoxe, in den Studienteilnehmern effizient entgegengewirkt werden konnte, sodass der Pathomechanismus, welcher der PH1 zugrunde liegt, durch Lumasiran auf kausaler Ebene adressiert wird. Da zum heutigen Zeitpunkt keine effizienten medikamentösen Behandlungsoptionen verfügbar sind, welche der Erkrankung kausal entgegenwirken können und in der breiten PH1-Population anwendbar sind, ist im Verlauf des Lebens der PH1-Patienten unweigerlich mit einer Krankheitsprogression zu rechnen. Diese geht mit erheblichen, beeinträchtigenden Symptomen und einer eingeschränkten Lebensqualität einher.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die signifikante und anhaltende Senkung des Oxalatspiegels in PH1-Patienten durch die Behandlung mit Lumasiran kann folglich, insbesondere bei frühzeitiger Initiierung der Behandlung, der Progression der Erkrankung entgegengewirkt werden. Dieses Entgegenwirken der Krankheitsnoxe kann auf lange Sicht ermöglichen, die Symptomlast der Patienten zu reduzieren und die Lebensqualität zu erhalten.

Durch den gezielten Wirkmechanismus von Lumasiran, der auf RNA-Interferenz basiert, ist die Behandlung zudem nebenwirkungsarm. Die Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Lumasiran auftraten, waren fast ausschließlich mild oder moderat in der Ausprägung und insgesamt gut beherrschbar. Es sind keine Arzneimittel-assoziierten SUE oder Todesfälle unter der Behandlung mit Lumasiran aufgetreten.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich der signifikanten und klinisch relevanten Senkung des krankheitsverursachenden Oxalatspiegels in Kombination mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil lässt sich anhand der vergleichenden Daten der Studie ILLUMINATE-A sowie bekräftigend durch die Daten der einarmigen Studie ILLUMINATE-B bezüglich der **Behandlung von PH1-Patienten aller Altersgruppen**, insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuellen Limitation therapeutischer Behandlungsoptionen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lumasiran** ableiten.

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)

Lumasiran ist gemäß den Angaben der Fachinformation indiziert zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen.

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)

Die PH1 ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei welcher Patienten aufgrund eines Enzymdefekts unter einer Überproduktion von Oxalsäure leiden. Die in der Leber gebildete Oxalsäure muss nahezu vollständig durch die Niere ausgeschieden werden. Der Urin wird infolgedessen mit Oxalsäure übersättigt, sodass dieses häufig in seiner schwer löslichen Form als Kalziumsalz auftritt. Die Kalzium-Oxalat-Verbindung hat die Eigenschaft, leicht auszukristallisieren und sich in Geweben abzulagern, was zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion bis hin zu einem lebensgefährlichen Nierenversagen führt, weshalb PH1-Patienten im Krankheitsverlauf eine Dialyse bzw. eine Transplantation benötigen. Zudem kann die Akkumulation des Oxalats schwerwiegende Auswirkungen auf viele Organe sowie die körperliche Funktion haben und folglich, insbesondere auch aufgrund des Nierenversagens, die Lebensqualität der PH1-Patienten einschränken.

Mit Lumasiran steht erstmalig ein kausal wirkendes Medikament zur zielgerichteten Behandlung der PH1-Patienten zur Verfügung. Der spezifische Wirkmechanismus von Lumasiran, der auf RNA-Interferenz beruht, dient hierbei als innovativer Ansatz, um gezielt der Überproduktion der Oxalsäure als Krankheitsursache entgegenzuwirken. Durch die Formulierung wird das Arzneimittel spezifisch in die Leberzellen aufgenommen und wirkt somit lokal am Entstehungsort der PH1, was sich günstig auf das Nebenwirkungsprofil von Lumasiran auswirkt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	240 (53-878)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	Beträchtlich	240 (53-878)
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	313.940,76 €bis 941.822,28 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
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)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Behandlung der Hyperoxalurie hat. Lumasiran sollte von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden.

Dosierung

Lumasiran wird als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis Lumasiran besteht aus Initialdosen einmal monatlich über 3 Monate, gefolgt von Erhaltungsdosen gemäß der Tabelle 1-13. Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht.

Tabelle 1-13: Gewichts-basierte Dosierung von Lumasiran

Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis (die Erhaltungsdosis sollte einen Monat nach der letzten Initialdosis begonnen werden)
unter 10 kg	6 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	3 mg/kg einmal monatlich
10 kg bis unter 20 kg	6 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	6 mg/kg einmal alle 3 Monate (vierteljährlich)
ab 20 kg	3 mg/kg einmal monatlich für 3 Monate	3 mg/kg einmal alle 3 Monate (vierteljährlich)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die dem Patienten zu verabreichende Menge (in mg) und das Volumen (in ml) sollten wie folgt berechnet werden:

Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (mg/kg) = zu verabreichende Gesamtmenge (mg) des Arzneimittels.

Gesamtmenge (mg) geteilt durch die Konzentration (189 mg/ml) = zu injizierendes Gesamtvolumen des Arzneimittels (ml).

Verpasste Dosis

Wenn sich der Erhalt einer Dosis verzögert oder die Dosis ausgelassen wurde, sollte die Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Die verordnete monatliche oder vierteljährliche Dosierung sollte ab der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Lumasiran wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Es muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden bei Patienten mit vorübergehender Erhöhung des Gesamtbilirubins (Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN). Bei der Behandlung von Patienten mit mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m²), Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) oder die dialysepflichtig sind, liegen nur beschränkt klinische Daten vor. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz ist eine Sicherheitsüberwachung angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Von Patienten im ersten Lebensjahr sind nur begrenzte Daten verfügbar. Bei der Behandlung dieser Patienten ist daher Vorsicht geboten.

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere oder terminale Niereninsuffizienz

Die Behandlung mit Lumasiran erhöht den Plasmaglykolat Spiegel, was bei Patienten mit schwerer oder im Endstadium befindlicher Nierenerkrankung das Risiko einer metabolischen Azidose oder einer Verschlimmerung einer bereits bestehenden metabolischen Azidose erhöhen kann. Diese Patienten sollten daher auf Anzeichen und Symptome einer metabolischen Azidose überwacht werden.

Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung besteht die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit. Daher sollte die Wirksamkeit bei diesen Patienten überwacht werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Lumasiran zu entnehmen.