

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumasiran (Oxlumo[®])

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

Modul 3 A

*Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 in allen
Altersgruppen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	53
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	54
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	55
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	59
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	59
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	60
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Geschätzte Gesamtzahl prävalenter PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019	24
Tabelle 3-2: Prozentuale Altersverteilung der prävalenten PH1-Patienten	25
Tabelle 3-3: Geschätzte Gesamtzahl inzidenter PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019	25
Tabelle 3-4: Prozentuale Altersverteilung der neudiagnostizierten PH1-Patienten in Deutschland	26
Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der PH1-Prävalenz von 2020-2025 in Deutschland	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	29
Tabelle 3-8: Gewichtsbasiertes Behandlungsschema für Lumasiran gemäß Fachinformation	36
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient in mg (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient in DFL (zu bewertendes Arzneimittel Lumasiran)	42
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
Tabelle 3-14: Berechnung der GKV-Kosten für eine DFL Lumasiran unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	44
Tabelle 3-15: Jährliche Arzneimittelkosten für Lumasiran pro Patient	44
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	47
Tabelle 3-20: Gewichtsbasierte Dosierung von Lumasiran	50
Tabelle 3-21: Risk Management Plan	55

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Folgeerscheinungen einer systemischen Oxalose.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abs.	Absatz
AGT	Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSNR	Betriebsstättennummer
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DAO	D-Aminooxidase
DFL	Durchstechflasche(n)
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
einschl.	Einschließlich
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO	Glykolatoxidase
h	Stunde/n
Halbs.	Halbsatz
HAP	Herstellerabgabepreis
i.d.R.	In der Regel

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Classification of Diseases
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LANR	Lebenslange Arztnummer
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µmol	Mikromol
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
min	Minute(n)
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. e.	Nicht bestimmbar (not estimable)
nmol	Nanomol
OD	Orphan Drug
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OTC	Over the Counter
PH	Primäre Hyperoxalurie
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
PO _x	Plasmaoxalatspiegel
PZN	Pharmazentralnummer
RKSC	Rare Kidney Stone Consortium
RMP	Risk Management Plan (RMP)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (Ribonucleic Acid Interference)
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	Kleine interferierende Ribonukleinsäure (Small Interfering Ribonucleic Acid)

Abkürzung	Bedeutung
s. u.	Siehe unten
u. a.	Unter anderem
ULN	Upper Limit of Normal
UOx	Urinoxalatspiegel
z. B.	Zum Beispiel
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lumasiran (Handelsname: Oxlumo®) ist indiziert für die Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen (1). Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates handelt es sich bei Lumasiran um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) (2).

Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V). Die Quantifizierung des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf der pivotalen Studie ILLUMINATE-A und unterstützend der Studie ILLUMINATE-B (3, 4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers zu Lumasiran hat am 10.06.2020 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-071) (5).

Da es sich bei Lumasiran jedoch um ein OD handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt und es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) (6).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Lumasiran entstammen der Fachinformation des Arzneimittels (1). Lumasiran wurde am 27.04.2016 der OD-Status durch das Komitee für OD-Arzneimittel (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) zugesprochen (EU/3/16/1637) (7). Der OD-Status von Lumasiran wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses überprüft und am 19.11.2020 erneut bestätigt (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlumo® 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand: November 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP Orphan Maintenance Assessment Report - Oxlumo (Lumasiran) - Treatment of Primary Hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2020.
3. ClinicalTrials.gov. ILLUMINATE-A (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03681184): A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults With Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.
4. ClinicalTrials.gov. ILLUMINATE-B (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03905694): An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-071: Lumasiran. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against hydroxyacid oxidase 1 mRNA and covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of primary hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

Die PH1 ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei welcher Patienten aufgrund eines Enzymdefekts unter einer endogenen, exzessiven Produktion von Oxalsäure leiden. Die überschüssige Oxalsäure führt in den Betroffenen zu einem fortschreitenden Verlust ihrer Nierenfunktion bis hin zu einem lebensgefährlichen Nierenversagen, sowie zu Schädigungen in vielen weiteren Organen und körperlichen Funktionen (1). Neben der PH1 existieren die weiteren PH-Typen 2 und 3, welche sich jeweils in ihren für die Oxalsäure-Überproduktion ursächlichen Mechanismen voneinander unterscheiden (2, 3). Typ 1 stellt die progressivste Form dar und tritt vermutlich mit ein bis drei Erkrankungsfällen pro eine Million Einwohner und einer Inzidenz von ca. einem Erkrankungsfall bei 120.000 Geburten pro Jahr in Europa am häufigsten auf (2, 4, 5). Männer und Frauen scheinen gleichermaßen von der Krankheit betroffen (5).

Die PH1 wird hervorgerufen durch eine oder mehrere Mutationen in dem Gen *AGXT*, welches für das peroxisomale Enzym Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT) kodiert (6). Bis zu 178 verschiedene Mutationen wurden bisher beschrieben, wobei nur einige wenige sich tatsächlich relevant auf die Enzymstabilität, die katalytische Aktivität oder die Lokalisation des Enzyms am Funktionsort auswirken (2, 7). Als peroxisomales Enzym in der Leber katalysiert die AGT u. a. die Transaminierung von Glyoxylat zu Glyzin. Die Abwesenheit der AGT-Enzymfunktion führt bei den PH1-Patienten zu einer Ansammlung von Glyoxylat, woraufhin es zu einer exzessiven Bildung von Oxalsäure kommt (7, 8).

Die in der Leber gebildete Oxalsäure muss nahezu vollständig durch die Niere ausgeschieden werden. Der Urin wird infolgedessen mit Oxalsäure übersättigt, sodass sie häufig in ihrer schwer löslichen Form als Kalziumsalz auftritt. Die Kalzium-Oxalat-Verbindung hat die Eigenschaft, leicht auszukristallisieren und sich in Geweben abzulagern, was schwerwiegende Auswirkungen auf die entsprechenden Organe und die körperliche Funktion zur Folge hat (2).

3.2.1.2 Symptomatik der Primären Hyperoxalurie Typ 1

Die Symptomatik der PH1-Patienten ist individuell sehr unterschiedlich, vor allem was die betroffenen Organsysteme und die Manifestationszeitpunkte betrifft (siehe Abschnitt 3.2.1.3) und hängt unmittelbar mit der Auskristallisierung der Kalzium-Oxalat-Verbindung, im Folgenden als Oxalat bezeichnet, zusammen. Das Oxalat lagert sich als erstes in den Markkegeln und anderen Bereichen des Nierengewebes ab. Es kommt dann zur Steinbildung im Nierenbecken und dem Urogenitaltrakt, sodass die ersten Symptome bei PH1-Patienten häufig vorwiegend den Urogenitaltrakt betreffen (4). Die Erkrankten, vor allem höheren Alters, leiden charakteristisch an wiederkehrenden Nierensteinen, welche starke Schmerzen auslösen, Hospitalisierungen mit operativen Eingriffen erfordern und die Nierenfunktion unmittelbar gefährden können. Weiterhin gehen Ablagerungen im renalen Parenchym mit einer Nephrokalzinose und chronischen Entzündungsprozessen einher. Diese entzündlichen Ereignisse bewirken eine Fibrose, sodass es zu einer gefährlichen Zerstörung der renalen Tubuli kommt (9, 10). Die Nierenfunktion der betroffenen Patienten nimmt als Resultat progressiv ab und mündet im Verlauf der Erkrankung gesichert in einem lebensbedrohlichen vollständigen Nierenversagen (3, 7, 11, 12). Bei frühen, schweren Verläufen im Säuglings- und Kleinkindesalter kommt es häufig ohne Steinbildung zu einer globalen Nephrokalzinose, die mit einem terminalen Nierenversagen assoziiert ist. Zusätzlich zum progressiven Funktionsverlust der Niere weisen die Patienten zahlreiche weitere, Symptome auf, welche durch die Steinbildung bedingt werden. So leiden die PH1-Patienten häufig unter Hämaturie, Erbrechen, unter plötzlich auftretenden starken Rückenschmerzen, akuten Koliken, besonders seltenem oder im Gegenteil besonders häufigem und schmerzhaftem Harnlassen sowie Verlust des Appetits. Zudem fühlen sie sich nach eigenen Angaben allgemein müde, unwohl, erschöpft und kraftlos (13).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschärft sich die Symptomatik der Patienten nochmals erheblich, denn durch den beschriebenen stetigen Verlust der Nierenfunktion erfolgt wiederum eine ineffiziente Ausscheidung des in der Leber im Übermaß gebildeten Oxalats. Sinkt die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von einem gesunden Wert von > 90 ml/min pro $1,73$ m² unter eine Schwelle von rund 30 ml/min pro $1,73$ m² (14), so steigt das Risiko für eine lebensbedrohliche systemische Oxalose erheblich an. Befindet sich Kalzium-Oxalat in großen Mengen im Blutplasma, so lagern sich die Kristalle neben der Niere auch in der Retina, der Schilddrüse, dem Myokard, in Muskeln, Blutgefäßen, Knochen/-mark, subkutanem Gewebe, im Nervensystem und in vielen weiteren Körperregionen ab (2, 14, 15) (siehe Abbildung 3-1).

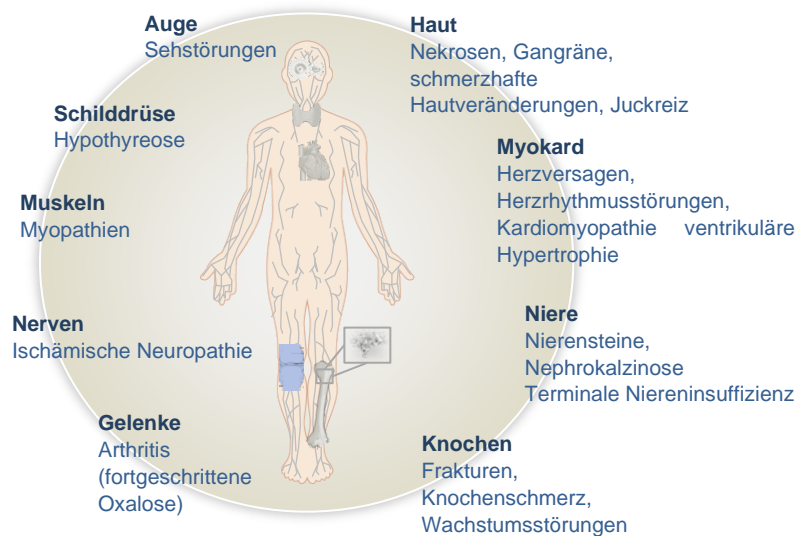


Abbildung 3-1: Folgeerscheinungen einer systemischen Oxalose

Dies führt zu vielfältigen klinischen Manifestationen wie z. B. der Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung, Schilddrüsenunterfunktion, Myopathien, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie und Anämie. Vaskuläre Ablagerungen manifestieren sich häufig in nicht ausheilenden Ulcera und erhöhen das Risiko für Ischämie und distale Gangräne. Die Knochen stellen ein Reservoir für überschüssiges Oxalat dar und eine erhöhte Oxalat-Konzentration äußert sich in einem gestörten Metabolismus der Knochen. Daher kommt es zu Knochenschmerz sowie zu pathologischen Frakturen und ausgeprägten Wachstums- und Gedeihstörungen bei Kindern. In Kindern kann es bereits in den ersten Lebensjahren zur systemischen Oxalose kommen. Auch in den Gelenken können die Kalzium-Oxalat-Kristalle im späteren Verlauf zu schmerzhafter Arthritis führen. Ablagerungen in Nerven wiederum verursachen periphere Neuropathien. Letztlich führt eine fortschreitende Oxalose bei den meisten Dialyse-Patienten ohne Organtransplantation zum Tod (3).

3.2.1.3 Klinisches Spektrum und Diagnosestellung

Die klinischen Manifestationen der PH1 sind in jedem Patienten sehr individuell in ihrer Ausprägung und variabel in ihrem Spektrum. So kann schon das Alter, in welchem die ersten Symptome auftreten, sich von Patient zu Patient stark unterscheiden. Bereits Säuglinge können unter einem schweren Krankheitsverlauf leiden, der durch Entwicklungsstörungen sowie Wachstumsverzögerungen, infantile globale Nephrokalzinose und/oder eine terminale Niereninsuffizienz gekennzeichnet ist. Laut dem Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) PH Register berichteten rund 41 % der geführten PH-Patienten bzw. ihre Betreuungspersonen über Krankheitssymptome bereits vor dem Erreichen des fünften Lebensjahres (16). Einige Betroffene bleiben hingegen über lange Zeit symptomfrei oder weisen bis in das Alter von 60 - 70 Jahren nur eine geringe Symptomatik auf. Diese Heterogenität im Krankheitsverlauf besteht selbst innerhalb von Familien als auch bei gleichem Genotyp, weshalb die Prognose für jeden Patienten sehr individuell ausfällt (1). Untersuchungen zeigen jedoch, dass im Schnitt 50 % aller Erkrankten bis zu einem Alter von 15 Jahren bereits ein Nierenversagen erleiden.

Diese Rate steigt bis zur Vollendung der Dreißiger auf 80 % an (17). Diese Zahlen verdeutlichen, dass insbesondere Kinder und Jugendliche schwer von der Erkrankung getroffen werden.

Die Diagnosestellung einer PH1 gestaltet sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der heterogenen Symptomatik häufig schwierig. Gerade die Diagnose bei Erwachsenen erfolgt deutlich verzögert im Vergleich zu derjenigen bei Kindern (13). So leiden zwischen 20 und 50 % aller Betroffenen bei Diagnosestellung bereits unter einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz oder einem vollständigen Nierenversagen (11, 18). Rund 10 % aller Fälle von Primärer Hyperoxalurie im Erwachsenenalter werden erst diagnostiziert, wenn die Erkrankungssymptome nach einer bereits durchgeführten Nierentransplantation zurückkehren (2). In einer niederländischen Kohorten-Studie erhielten 62 % der dokumentierten PH1-Patienten ihre Diagnose im Kindesalter (11). Das mediane Alter der PH1-Patienten in einer niederländischen Prävalenz-Studie lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 7,3 Jahren (5).

Häufig auftretende Symptome der PH1-Patienten, welche zum Aufsuchen eines Arztes oder der Notaufnahme führen und häufig unmittelbar mit der Nierensteinbildung zusammenhängen, sind Blut im Urin, häufiges oder im Gegenteil seltenes Harnlassen, Schmerzen beim Harnlassen, abdominaler bzw. plötzlicher starker Schmerz und Ödembildung (13). Einige betroffene Säuglinge und Kinder weisen je nach Alter und Schwere der Erkrankung Entwicklungsverzögerungen auf und erreichen die altersüblichen Meilensteine nicht (15). Gerade bei Säuglingen sind die Symptome oftmals schwer zu fassen. Die krankheitsbedingten Schmerzen, beispielsweise hervorgerufen durch die Urolithiasis, äußern sich durch langanhaltendes unkontrolliertes Schreien und Unruhe.

Unterschiedliche klinische Befunde können schlussendlich bei einem Patienten auf die PH1 hinweisen. Ein Ultraschall oder eine Computertomografie können multiple Nierensteine sichtbar machen, die zum Großteil aus Kalzium-Oxalat, auch Whewellit genannt, zusammengesetzt sind (3). Die Urolithiasis stellt wie bereits beschrieben ein maßgebliches Symptom der Erkrankung dar. Auch eine diffuse oder medulläre Nephrokalzinose, welche sukzessive die Nierenfunktion herabsetzen kann, wird auf diese Weise detektiert.

Darüber hinaus spielen Laborwerte bei der Feststellung einer Problematik im Oxalat-Stoffwechsel eine wichtige Rolle. Die hohen Mengen an Kalzium-Oxalat führen den Nieren wie oben beschrieben im Zeitverlauf schwere Schäden zu. Die Abnahme in der Nierenfunktion wird mithilfe der GFR dokumentiert (19). Die GFR entspricht der Menge an Plasma, welche durch die Glomeruli der Nieren eines Menschen pro Minute filtriert wird. Dabei wird beispielsweise die Kreatinin- oder Inulin-Clearance durch die Niere bestimmt. Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die GFR in Abhängigkeit der Körperoberfläche rund 125 ml/min pro 1,73 m² und nimmt bei einer abnehmenden Nierenfunktion entsprechend stetig ab (20).

Einen besonderen Indikator zur Diagnosestellung der PH1 stellt der Oxalatspiegel im Urin dar. Wie bereits beschrieben muss das in der Leber überproduzierte Oxalat vollständig durch die Niere ausgeschieden werden, da der Körper keine Abbaumechanismen für dieses besitzt. Alle Folgeschäden der Erkrankung hängen folglich unmittelbar mit dem Anstieg des Oxalatspiegels zusammen. Somit ist der Urinoxalatspiegel (UOx) ein wichtiges Kriterium bei der Untersuchung der PH1 und die am ehesten detektierbare Ausprägung der Erkrankung. Registerdaten zeigen, dass der Eintritt einer vollständigen Niereninsuffizienz maßgeblich mit dem UOx eines PH1-Patienten korreliert (21). In der Diagnostik wird i.d.R. die Oxalatkonzentration in einer 24-Stunden-Urinprobe bestimmt (22). Liegt die Exkretion konsistent bei $> 0,5 \text{ mmol pro } 1,73 \text{ m}^2 \text{ pro Tag}$ ohne vorliegende sekundäre Gründe für einer Hyperoxalurie, so dient diese Messung als biochemischer Indikator für eine PH1 (3, 15).

Auch der Plasmaoxalatspiegel (POx) wird zur Untersuchung der Erkrankung herangezogen. Wenn die Schädigung der Nieren so weit fortgeschritten ist, dass diese nicht mehr im Stande sind, die hohen Oxalatsmengen zu eliminieren, so erfolgt ein Anstieg des POx. Jedoch ist eine merkliche Erhöhung im Regelfall erst bei einer GFR $< 60 \text{ ml/min pro } 1,73 \text{ m}^2$ zu beobachten. Ein POx $> 100 \text{ } \mu\text{mol/L}$ weist dabei auf eine metabolische Störung des Oxalatstoffwechsels hin (15).

Eine gesicherte Diagnose bietet ein genetischer Test, durch welchen eine biallelische pathogene Variante des *AGXT*-Gens identifiziert wird (3). Genomische Desoxyribonukleinsäure (DNA) wird dazu i.d.R. aus einer Blutprobe extrahiert und die Sequenz der kodierenden Region inklusive der flankierenden Introns gezielt auf Mutationen hin geprüft. Die genetische Testung wird vermehrt bei Familienangehörigen und pränatal durchgeführt, sodass eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht werden kann. In einer niederländischen Studie wurden 25 % aller PH1-Betroffenen durch das Familienscreening diagnostiziert (5).

Weiterhin könnte in einer Leberbiopsie die Funktionalität der AGT geprüft werden, allerdings werden aufgrund der eindeutigen Ergebnisse der genetischen Testung heutzutage standardmäßig keine invasiven Leberbiopsien mehr durchgeführt, die auch nur an wenigen Zentren ausgewertet werden könnten.

3.2.1.4 Therapieoptionen zur Behandlung der Patienten mit Primärer Hyperoxalurie Typ 1

Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen zum Umgang mit der PH1 sind sehr begrenzt und können nur sehr bedingt Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung nehmen. In einem symptomatischen mit PH1 diagnostizierten Patienten wird auch bei guter Nierenfunktion charakteristisch umgehend mit einigen therapeutischen Maßnahmen begonnen.

Eine ausreichende Therapiemöglichkeit der PH1 existiert bislang nicht. In der GKV-Regelversorgung stehen zudem keine verordnungsfähigen Arzneimittel zur Behandlung der PH1 zur Verfügung.

Es gibt Empfehlungen zur Behandlung der PH1 mittels Verabreichung pharmakologischer Dosen von Vitamin B6 in Form von Pyridoxinhydrochlorid (15). Vitamin B6 ist ein wasserlösliches Vitamin und die Vorstufe des Transaminasen-Cofaktors Pyridoxalphosphat. Das Enzym AGT, welches bei PH1-Patienten durch eine genetische Mutation einen Defekt aufweist, stellt ein Pyridoxalphosphat-abhängiges Enzym dar. Nach der Over The Counter (OTC)-Ausnahmeliste in Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie ist Vitamin B6 bei Dialysepatienten sowie bei nachgewiesenem, schwerwiegendem Vitaminmangel, der durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann, verordnungsfähig (23). Diese Voraussetzungen sind bei der überwiegenden Mehrzahl der PH1-Patienten nicht erfüllt.

Die medikamentöse Vitamin B6-Zufuhr hat sich zudem als unzureichender Behandlungsansatz erwiesen. Der Wirkmechanismus des Vitamin B6 ist weitgehend ungeklärt. Der Großteil der PH1-Patienten reagiert aus ungeklärten Gründen nicht oder nicht ausreichend auf die Gabe von Vitamin B6. Bei Respondern kann es Literaturangaben zufolge binnen 3 Monaten in rund 30 % der Fälle gelingen, den Oxalatspiegel im Urin vorübergehend über eine in der Literatur beschriebene Marke von 30 % zu senken (24, 25). Ein vollständiges Ansprechen gelingt lediglich in rund 5 % der Fälle (26). Dabei scheint eine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf Vitamin B6 und dem Genotyp der Erkrankung vorzuliegen (1, 15, 25, 26). Patienten, welche auf die Behandlung mit Vitamin B6 ansprechen, jedoch einer Lebertransplantation bedürfen, sollen vorübergehend bis zum Zeitpunkt der Transplantation (s. u.) auf diese Weise therapiert werden, selbst wenn in der Zwischenzeit eine Dialyse angezeigt sein sollte (15).

Weiterhin wird allen Patienten das Zuführen von sehr hohen Flüssigkeitsmengen empfohlen (22). Im Zuge dieser Hyperhydratation trinken die Patienten individuell angepasst große Mengen Wasser gleichmäßig über 24 Stunden verteilt mit dem Ziel eine Übersättigung des Urins mit Oxalat im Urin vorzubeugen. Eine Mindestmenge von 3,5-4,0 L pro Tag für Erwachsene und 1,5 L/m² Körperoberfläche für Kinder ist anzusetzen (15, 24). Gerade in Säuglingen bedarf die Einnahme dieser hohen Flüssigkeitsmengen einer nasogastralen Sonde oder einer Gastrostomie.

Die Gabe von Kristallisationshemmern bei stabiler GFR vor allem in Form von Alkalicitrat, kann das Auskristallisieren des Oxalats mindern (3, 15, 22). Auf diese Weise könnte ggf. die Häufigkeit von Nierensteinen und das Ausmaß der Nephrokalzinose vermindert werden.

Darüber hinaus sind zur Behandlung der Urolithiasis sehr häufig operative, meist endoskopische Eingriffe notwendig, wenn beispielsweise eine multiple Urolithiasis vorliegt bzw. um bei einer Obstruktion die Harnwege frei zu legen oder eine Infektion vorzubeugen (1, 24). Viele PH1-Patienten erleiden bereits im Kindesalter und voraussichtlich ihr Leben lang multiple Interventionen aufgrund der Urolithiasis.

Da die oben genannten Maßnahmen die chronischen Entzündungsreaktionen und Schädigungen der Niere zeitweise lediglich abmildern und somit die Ausprägung der PH1 bestenfalls verzögern können, ist dennoch unweigerlich mit einem Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen.

Die einzige kausale Therapie der PH1 ist die Transplantation der Leber, häufig in Kombination mit einer Transplantation der bereits geschädigten Niere. Der Zeitpunkt der Transplantation wird in der Praxis u. a. durch die Erfahrungen mit den vorangegangenen Therapiemaßnahmen, den Gesundheitszustand des Patienten sowie durch die Verfügbarkeit eines Transplantats bestimmt. Bei Patienten, die eine Niereninsuffizienz von maximal Stadium 3b erleiden, kann eine präemptive Lebertransplantation erwogen werden (15, 27, 28), durch welche die endogene Oxalsäureproduktion normalisiert werden kann. Eine präemptive Lebertransplantation wird jedoch in der Praxis kaum durchgeführt. Je nachdem wie weit fortgeschritten die Niereninsuffizienz ist und Transplantate verfügbar sind, wird eine kombinierte oder sequenzielle Leber-Nieren-Transplantation durchgeführt (15). Die Transplantation der beiden Organe kann entsprechend gleichzeitig oder nacheinander mit zeitlichem Abstand erfolgen. Der passende Zeitpunkt solch einer Transplantationsstrategie wird diskutiert und die Entscheidung darüber wird patientenindividuell getroffen.

Grundsätzlich erweist sich die kombinierte Transplantation als sinnvoll, wenn die Nieren deutlich an Funktion eingebüßt haben ($GFR < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jedoch noch keine stark ausgeprägte systemische Oxalose vorliegt (29). Eine isolierte Nierentransplantation wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt, da auch das Transplantat häufig sehr schnell durch die weiterhin hohen Oxalatkonzentrationen geschädigt wird (17, 30, 31). Die aktuelle Datenlage birgt viele Unsicherheiten bezüglich der angemessenen Transplantationsstrategie in der Indikation, weshalb die Behandlung von PH1-Patienten mittels Transplantation in der Einzelfallanalyse abgewogen wird (28, 32).

Erleiden die PH1-Patienten ohne die akute Option auf Transplantation eine chronische und dialysepflichtige Niereninsuffizienz, wird regelhaft eine tägliche Hämodialyse, eine nächtliche Bauchfelldialyse oder häufig auch eine Kombination der Hämo- und der Peritonealdialyse durchgeführt (3, 15). Jedoch können auch durch eine Dialyse die hohen endogen produzierten Oxalatsmengen nicht adäquat genug beseitigt werden, da der Oxalatspiegel im Plasma nach Dialyse rapide steigt, noch bevor die nächste Dialyse erfolgt. So lagern sich wiederum Oxalat-Kristalle in Geweben ab und führen zur Schädigung dieser, wenn auch weniger ausgeprägt als ohne Dialyse. Die Dialyse stellt daher eine überbrückende Behandlung dar, bis eine Leber- bzw. eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation erfolgen kann (3, 15).

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation schließt Patienten in allen Altersgruppen und Schweregrade mit der Diagnose Primäre Hyperoxalurie Typ 1 ein.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Lumasiran ist für die Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen zugelassen (33) und stellt ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung dar (34). Für die Anerkennung eines OD-Status wird stets die Seltenheit und der Schweregrad eines Leidens berücksichtigt. Daher wird der hohe Bedarf für diese neuartige Therapie bereits durch den OD-Status von Lumasiran angezeigt.

Bei der PH1 handelt es sich um eine sehr schwere, lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher sukzessive mehrere Organe und Gewebe durch die endogen im Übermaß produzierte Oxalsäure schwere Schäden erleiden. Die ersten Symptome treten bei den Patienten zumeist im Kindesalter beispielweise in Form von Entwicklungsverzögerungen, Urolithiasis, Hämaturie, Dysurie, Schmerzen und Nephrokalzinose auf.

Im Verlauf der Erkrankung erleiden die Patienten charakteristisch derart schwere Nierenschäden, dass sie dialysepflichtig werden und für das weitere Überleben auf eine Transplantation der Leber bzw. auf eine kombinierte Leber- und Nieren-Transplantation angewiesen sind. Dies ist häufig schon im Säuglings- und Schulkindesalter der Fall.

Die systemische Oxalose stellt eine erhebliche Komplikation der Erkrankung dar, welche unweigerlich dann eintritt, wenn die Nierenschäden so stark ausgeprägt sind, dass die endogen produzierte Oxalsäure nicht mehr hinreichend über den Urin ausgeschieden werden kann. Diese systemische Schädigung geht mit einem massiven Leidensdruck sowie mit einem hohen Sterberisiko für die Patienten einher. Erwachsene und heranwachsende Betroffene leben in ständiger Angst vor Nierensteinen, Nierenfunktionsverlust, der Notwendigkeit einer risikoträchtigen Transplantation und einem vorzeitigen Versterben (35). Aufgrund des unberechenbaren Charakters der Erkrankung erleiden die PH1-Patienten, über die schwerwiegenden, nach und nach weitere Organsysteme betreffenden Symptome hinaus, weitere gravierende Beeinträchtigungen ihrer Lebensgestaltung und ihrer Zukunftsplanung. Die Patienten leiden stark darunter, ihr tägliches Leben sowie Verantwortlichkeiten im familiären und beruflichen Umfeld nicht konsistent wahrnehmen zu können. Daher ist das Sozialleben der betroffenen Patienten beeinträchtigt. Die Progression der Erkrankung kann abgesehen von der Lebertransplantation durch keine derzeit verfügbare Behandlung effektiv aufgehalten werden.

Mithilfe der Hyperhydratation und der Behandlung mit Kristallisationshemmern könnte die Symptomatik temporär abgemildert werden. Die Ursache der Oxalsäureüberproduktion und die hohen Oxalatspiegel im Körper bleiben jedoch bestehen und so sind diese Therapieansätze lediglich im Stande, den Krankheitsverlauf leicht zu verzögern (29). Gerade die Hyperhydratation stellt für viele Betroffene eine große Herausforderung dar, weil das Zuführen von überdurchschnittlich vielen Litern Wasser am Tag erforderlich ist. Die Behandlungsdhärenz kann an dieser Stelle zu einem großen Problem werden. Gerade in dieser Indikation, in welcher insbesondere Kinder betroffen sind, wird die Hyperhydratation als sehr belastend und schwer umsetzbar wahrgenommen. Das Zuführen der hohen Wassermengen nimmt rasch eine zentrale Rolle im Alltag der Patienten ein. Soziale Aktivitäten, bei welcher die Betreuungspersonen die Flüssigkeitszufuhr nicht mehr sicher gewährleisten können, bleiben den Kindern aufgrund ihrer Erkrankung verwehrt.

Es kommt zu Schlafmangel, Unterbrechungen von Schulbesuchen und Arbeitsausfällen (35). Die Hyperhydratation kann zu einer Imbalance des allgemeinen Flüssigkeitshaushalts und somit zu Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall führen (15). Bei Kindern werden häufig nasogastrale Sonden oder eine Gastrostomie notwendig. Bereits ein stärkerer Infekt einhergehend mit Fieber und eine geringere Aufnahme bzw. eine erhöhte Ausscheidung von Wasser wie z. B. bei Erbrechen oder Durchfall könnte ein plötzliches gefährliches Fortschreiten der Erkrankung bis hin zum plötzlichen Eintritt eines vollständigen Nierenversagens bewirken. Diese Faktoren lösen sowohl bei den Patienten als auch bei den Betreuenden große Ängste aus (35).

Eine spezifischere Behandlung stellt die Gabe von Vitamin B6 dar, welche bei einem Teil der Patienten in der Lage ist, den Oxalatspiegel im Urin zu senken (1, 25). Allerdings zeigt der Großteil der Patienten kein Ansprechen auf diese Therapie (1), und auch bei den Patienten mit Ansprechen liegt der Oxalatspiegel in vielen Fällen weiterhin auf einem stark erhöhten Niveau, sodass diese auch hier unter hohem Risiko stehen, eine Krankheitsprogression zu erleiden. Daher ist auch die Therapie mit Vitamin B6 nicht in der Lage, den therapeutischen Bedarf der meisten PH1-Patienten zu decken und ihnen eine optimistische Prognose zu bieten.

Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Nierenfunktion der Patienten stetig ab, sodass eine Dialyse angezeigt ist. Die Dialyse soll die PH1-Patienten vor der toxischen Urämie zu bewahren und den POx im Rahmen halten, um die Folgen einer systemischen Oxalose abzuwenden. Jedoch steigt der POx zwischen den Dialysesitzungen erneut rapide an, da sich bereits existierende Ablagerungen nach der Dialyse mobilisieren. Daher ist es mittels Dialyse nicht möglich, den POx der betroffenen Patienten dauerhaft zu normalisieren und die systemische Oxalose zu stoppen (3, 15). Die Dialyse stellt einen erheblichen Eingriff in das tägliche Leben der PH1-Patienten und der betreuenden Personen dar, weil sie nahezu täglich mehrere Stunden erfolgen muss und somit zeitintensiv ist. Zusätzlich zu der Hämodialyse ist bei vielen PH1-Patienten ebenfalls eine peritoneale Dialyse notwendig, was den zeitlichen Aufwand nochmals erhöht und weitere Einschnitte im Leben eines PH1-Patienten bedeutet. Die Dialyse führt zu großen Einschränkungen im täglichen Leben und einer Verringerung der Lebensqualität der Patienten (35, 36). Schlussendlich kann die Dialyse lediglich als überbrückende Maßnahme vor dem Erfolgen einer Transplantation angesehen werden, welche bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung zum Einsatz kommt (15, 37).

Die einzige kurative Therapie stellt die Leber- bzw. je nach Stadium der Niereninsuffizienz die häufig durchgeführte kombinierte oder sequenzielle Leber-Nieren-Transplantation dar. Hierdurch kann die übermäßige Oxalatproduktion in der Leber binnen weniger Wochen normalisiert werden (17). Laut dem European Oxalosis Registry lag das 5-Jahres-Überleben der 87 geführten Patienten mit zumeist kombinierter Leber-Nieren-Transplantation bei 72 %. Die Funktionalität der transplantierten Organe lag mit 62 % etwas niedriger (38). Dies deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen weiterer Studien (30, 31, 39). Die Transplantation birgt für die PH1-Patienten Risiken, da Komplikationen vielerlei Art auftreten können bzw. die Möglichkeit besteht, dass das transplantierte Organ seine Funktion nicht aufnimmt.

Darüber hinaus benötigen transplantierten Patienten eine lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva, welche sie vulnerabel für Infekte und Krebserkrankungen machen kann (40, 41). Da die Transplantation einen erheblichen operativen Eingriff darstellt, geht diese Intervention mit Sorgen für die Patienten einher (35). Einige PH1-Patienten sterben bereits an der Erkrankung, während sie auf die Verfügbarkeit eines Transplantats bzw. zweier Transplantate warten (41). Obschon die Transplantation der Leber bzw. der Leber und der Niere die Oxalsäureüberproduktion normalisieren und den Patienten eine lebenswerte Perspektive bieten kann, besteht der Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die nicht mit den beschriebenen Risiken für die Patienten verbunden sind und frühzeitig und patientenindividuell zur Verfügung stehen.

Zur Behandlung der PH1 fehlt es daher derzeit an gezielt wirksamen medikamentösen Therapien, die für die Gesamtheit der Patienten anwendbar ist. Die beschriebenen nicht invasiven Maßnahmen, welche in den diagnostizierten Patienten ergriffen werden, können die Progression der Erkrankung nur wenig verlangsamen und die Gesundheit der Betroffenen vor den durch die PH1 verursachten verheerenden Schädigungen nur in geringem Maß schützen.

Da der erhöhte Oxalatspiegel im Urin den zentralen Ausgangspunkt für die belastende Symptomatik und die daraus resultierenden Einschränkungen der PH1-Patienten darstellt, ist das **übergeordnete Therapieziel** bei der Behandlung von PH1-Patienten die **effektive Senkung bzw. Normalisierung des Oxalatspiegels im Urin**. Durch die frühzeitige Eliminierung der Krankheitsnoxe könnten die Schädigungen verhindert werden, welche den belastenden deterministischen Charakter der PH1 ausmachen. Durch Erreichen dieses Therapieziels kann der chronisch-sukzessiven Nierenschädigung entgegengewirkt werden, sodass die Niereninsuffizienz der PH1-Patienten nicht weiter fortschreitet bzw. bei ausreichend früher Diagnose sogar vermieden werden könnte (21). Da die Nierenfunktion der PH1-Patienten aufrechterhalten werden würde, könnte möglicherweise die Notwendigkeit einer stark belastenden Dialyse und/oder risikobergenden Transplantation umgangen werden. Zudem könnte der rekurrenden Urolithiasis, welche von den Patienten aufgrund ihrer Assoziation mit starken Schmerzen, ggf. operativen Eingriffen und lebenslänglichem Auftreten konsistent als schwerwiegendes Ereignis empfunden wird (35), auf lange Zeit entgegengewirkt werden. Gleichzeitig könnte somit auch das Risiko einer durch Nierensteine verursachten Nierenschädigung gesenkt werden.

Durch die effektive Senkung sowohl des Oxalatspiegels im Urin und folglich auch im Plasma sowie durch das Entgegenwirken des stetigen Nierenfunktionsverlusts, könnte einer systemischen Oxalose vorgebeugt werden. Auf diese Weise können schwerwiegende körperliche Beeinträchtigungen und lebensbedrohliche Folgen der systemischen Oxalose verhindert werden. Durch die effektive Reduktion bzw. Normalisierung des endogenen Oxalatspiegels könnten die Betroffenen wieder vermehrt am Bildungssystem und am sozialen Miteinander teilnehmen, wodurch die Basis für ein autonomes und selbstbestimmtes Leben ermöglicht werden würde.

Das primäre Therapieziel der effektiven Senkung des Oxalatspiegels im Urin in der Indikation PH1 wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran untersucht (42, 43). Lumasiran steht als kausal greifendes Arzneimittel zur gezielten Beseitigung der pathophysiologischen Erkrankungsursache allen PH1-Patienten zur Verfügung, weist eine hohe Effektivität in der Senkung bzw. Normalisierung der toxisch erhöhten Oxalatspiegel sowie ein sehr günstiges Sicherheitsprofil auf und stellt demzufolge eine notwendige Erweiterung der derzeit unzureichenden Therapieoptionen dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Lumasiran umfasst gemäß Fachinformation die Behandlung der PH1 bei Patienten in allen Altersgruppen (33). Damit steht die Behandlung mit Lumasiran allen PH1-Patienten, unabhängig von ihrem Alter oder krankheitsspezifischer Faktoren wie der Krankheitsschwere, zur Verfügung. Folglich umfasst die Zielpopulation von Lumasiran alle PH1-Patienten in Deutschland.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Heterogenität des Krankheitsbildes sind Informationen zur globalen bzw. nationalen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung rar. Zudem fehlen zugängliche nationale Krankheitsregister, die flächendeckende Aussagen zur Epidemiologie der PH1 ermöglichen. Zur Identifikation relevanter Publikationen zur PH1-Prävalenz wurde eine händische Literaturrecherche in Ovid durchgeführt (Methodik siehe Abschnitt 3.2.6). Im Rahmen dieser Recherche wurden u. a. zwei Publikationen ermittelt, die Angaben zur Prävalenz in europäischen Ländern enthielten. Die Prävalenzrate betrug hierbei 1,05 PH1-Patienten/100.000 Einwohner (Frankreich) bzw. 2,9 PH1-Patienten/100.000 Einwohner (Niederlande) (5, 44). Publikationen mit epidemiologischen Daten zur PH1 in Deutschland konnten in der Suche nicht identifiziert werden.

Überträgt man aber die Angaben der deutschen Nachbarländer Frankreich oder den Niederlanden auf den aktuellen deutschen Bevölkerungsstand (83.166.711 Einwohnern im Jahr 2019), wäre eine Anzahl von etwa 87 – 241 prävalenten PH1-Patienten in Deutschland anzunehmen. Diese Angaben sind jedoch aufgrund der Limitation der epidemiologischen Literaturquellen mit Unsicherheit behaftet.

Die spezifische Erfassung bzw. Dokumentation von Patienten mit PH1-Diagnose ist in Deutschland dadurch erschwert, dass kein spezifischer ICD-10-GM Code für die Erkrankung der PH1 vorliegt. Die Einordnung der Erkrankung erfolgt in der Praxis meist im Rahmen des übergreifenden ICD-10-GM Codes E74.8 „Sonstige näher bezeichnete Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels“, der neben anderen Formen der Oxalurie auch Stoffwechselerkrankungen wie essentielle Pentosurie, Oxalose oder renale Glukosurie umfasst. Folglich scheint auch eine Analyse von GKV-Routinedaten zur validen Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PH1 in Deutschland mit maßgeblichen Unsicherheiten verbunden zu sein.

Aus diesem Grund wurde zur Schätzung der für den vorliegenden Abschnitt 3.2.3 erforderlichen epidemiologischen Angaben eine anonymisierte Befragung medizinischer Experten auf Basis der Delphi-Methode durchgeführt. In diesem Rahmen wurden im Jahr 2020 sieben Experten aus verschiedenen deutschen Behandlungszentren mit nachgewiesener Erfahrung in der Behandlung von PH1-Patienten in einer systematischen und konsensorientierten, dreistufigen, anonymisierten Gruppenbefragung um Einschätzung verschiedener epidemiologischer Kennzahlen gebeten. Mit der Delphi-Methode wurde der Versuch unternommen, valide Angaben zur alters- und geschlechtsstratifizierten Prävalenz und Inzidenz der PH1 in Deutschland abschätzen zu können, was durch Literaturangaben oder andere Quellen nur sehr beschränkt möglich ist. Die methodische Vorgehensweise zur Expertenbefragung und Auswertung der Ergebnisse sind im vorliegenden Abschlussbericht detailliert beschrieben (45).

Prävalenz der PH1 in Deutschland

Gemäß der konsentierten Einschätzung der Expertenbefragung betrug die mittlere Gesamtzahl an symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten (Kinder und Erwachsene) in der deutschen Gesamtbevölkerung 273 Patienten (141 männliche PH1-Patienten und 132 weibliche Patientinnen) im Jahr 2019, wobei sich die Schätzung der Experten von 60 - 1000 Patienten (Median 120 Patienten) erstreckte. Der in der Delphi-Befragung geschätzte Mittelwert von 273 PH1-Patienten *übersteigt* geringfügig die literaturbasierte Schätzspanne zur PH1-Prävalenz von PH1-Patienten in Deutschland (87 – 241 prävalenten PH1-Patienten) auf Basis der Literaturangaben zu Frankreich und den Niederlanden. Der Median der Expertenschätzung (120 PH1-Patienten) liegt jedoch im Bereich der Literaturangaben, sodass die geschätzten Daten zur Prävalenz der PH1-Patienten in Deutschland insgesamt verlässlich erscheinen.

Tabelle 3-1: Geschätzte Gesamtzahl prävalenter PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019

Prävalente PH1-Patienten	Einschätzung der Experten				Höhe des Konsenses
	Mittelwert	Minimum	Median	Maximum	
Gesamtzahl an symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten (Kinder und Erwachsene) in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019	273	60	120	1.000	100,0 %
Quelle: (45) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.					

Im Rahmen der Expertenbefragung wurden 52 % der prävalenten PH1-Patienten dem männlichen und 48 % dem weiblichen Geschlecht zugeordnet, womit für Deutschland ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis anzunehmen ist (45). Diese Einschätzung der Experten ist kongruent zu den Angaben der Fachliteratur, die ein etwa gleiches Geschlechterverhältnis beschreibt (5, 46).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Expertenbefragung die prozentuale Altersverteilung der PH1-Patienten erhoben und in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Prozentuale Altersverteilung der prävalenten PH1-Patienten

Altersgruppe PH1-Patienten	Einschätzung der Experten Anteil (%) ^a
< 3 Jahre	14,2
3 – 5 Jahre	16,7
6 – 17 Jahre	20,5
≥ 18 Jahre	48,6
Quelle: (45) a: Dargestellt ist der Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe an allen prävalenten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.	

Damit schätzen die Experten, dass die Mehrheit aller prävalenten PH1-Patienten in Deutschland Kinder und Jugendliche sind.

Inzidenz der PH1 in Deutschland

Die Gesamtzahl an neudiagnostizierten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten (Kinder und Erwachsene) in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 wurde von den PH1-Experten der Delphi-Befragung auf 27 Patienten geschätzt (Minimum 10 Patienten, Maximum 100 Patienten, Median 10 Patienten). Das Geschlechterverhältnis wurde hierbei auf 53 % (14 männliche Patienten) zu 47 % (13 weibliche Patienten) geschätzt und entspricht somit einer ähnlichen Verteilung zwischen Männern und Frauen, die bereits bei der Prävalenz der Erkrankung beschrieben wurde (45).

Tabelle 3-3: Geschätzte Gesamtzahl inzidenter PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019

Prävalente PH1-Patienten	Einschätzung der Experten				Höhe des Konsenses
	Mittelwert	Minimum	Median	Maximum	
Gesamtzahl an neudiagnostizierten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten (Kinder und Erwachsene) in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019	27	10	10	100	85,7 %
Quelle: (45) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.					

Tabelle 3-4: Prozentuale Altersverteilung der neudiagnostizierten PH1-Patienten in Deutschland

Altersgruppe PH1-Patienten	Einschätzung der Experten Anteil (%) ^a
< 3 Jahre	18,1
3 – 5 Jahre	22,0
6 – 17 Jahre	24,1
≥ 18 Jahre	35,2
Quelle: (45) a: Dargestellt ist der Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe an allen neudiagnostizierten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten in Deutschland im Jahr 2019. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.	

Der Einschätzung der Experten zufolge ist die Mehrheit der neudiagnostizierten PH1-Patienten, analog zur Prävalenz der Erkrankung, der Altersklasse der ≥ 18-Jährigen zuzuordnen (Tabelle 3-4).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Einschätzung, inwiefern sich die Zahlen der PH1-Patienten in den nächsten Jahren verändern könnten, wurden die teilnehmenden PH1-Experten zudem um ihre Einschätzung bezüglich der Gesamtzahl an prävalenten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2025 gebeten. Diese wird, den Schätzungen der Expertenbefragung zufolge, bei 340 Patienten liegen (Minimum 80 Patienten, Maximum 1.200 Patienten, Median 130 Patienten). Insgesamt rechnen die Experten folglich mit einem leichten Anstieg der Prävalenz der PH1 in Deutschland innerhalb der nächsten Jahre. Dies ist möglicherweise auf eine verbesserte genetische Diagnostik zurückzuführen, die es ermöglicht, über gezielte genetische Analysen die Erkrankung effizienter zu diagnostizieren.

Tabelle 3-5: Prognostizierte Entwicklung der PH1-Prävalenz von 2020-2025 in Deutschland

Altersgruppe PH1-Patienten	Einschätzung der Experten Anzahl prävalente PH1-Patienten ^a Mittelwert (Min; Max)	Höhe des Konsens
2019 (Basisjahr)	273 (60; 1.000)	100,0 %
2025	340 (80; 1.200)	100,0 %
Quelle: (45) a: Dargestellt ist der Anzahl der prävalenten symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PH1-Patienten in Deutschland. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis dargestellt.		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lumasiran	273 (60 - 1.000)	240 (53 - 878)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß Zulassung kommt eine Behandlung mit Lumasiran für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, folglich für PH1-Patienten in allen Altersgruppen in Frage (33). Die Zielpopulation von Lumasiran umfasst folglich alle prävalenten PH1-Patienten in Deutschland. Der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Expertenbefragung zufolge wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lumasiran auf 273 Patienten (60 - 1.000 PH1-Patienten) im aktuellen Bezugsjahr 2019 geschätzt.

Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Lumasiran wurden aktuelle Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur Anzahl der GKV-Versicherten herangezogen. Diesen zufolge waren 73.053.000 Einwohner im Jahr 2019 in Deutschland in der GKV versichert (47). Unter Berücksichtigung des Bevölkerungsstandes von 83.166.700 Personen in Deutschland vom 31.12.2019 (48) ergibt sich ein Anteil von 87,8 % GKV-Versicherten innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung.

Angewendet auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lumasiran (273 PH1-Patienten [60 - 1000 PH1-Patienten]) resultiert dies in einer Anzahl von gerundet 240 PH1-Patienten [53 - 878 PH1-Patienten] in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019.

Die Schätzung der Anzahl an PH1-Patienten in der Zielpopulation von Lumasiran ist mit Unsicherheiten verbunden.

Unsicherheiten resultieren besonders aus der bereits erwähnten starken Limitation an verlässlicher Literatur zu epidemiologischen Angaben sowie dem Fehlen flächendeckender Registerdaten zur Erkrankung. Daher wurde die Methode nach Delphi zur Einschätzung der Epidemiologie der Erkrankung und zur Schätzung der Zielpopulation von Lumasiran herangezogen. Dieses Vorgehen scheint, insbesondere unter Berücksichtigung der erwähnten Limitationen, geeignet zu sein, um die Anzahl der PH1-Patienten in Deutschland zu schätzen, ist aber auch mit Unsicherheiten verbunden. Eine der wesentlichen Limitationen ist, dass die Schätzung der epidemiologischen Daten lediglich auf Meinungen und Einschätzungen von Experten beruhen. Um die Güte der Expertenmeinungen zu erhöhen, wurden jedoch mehrstufige Befragungsrunden mit mehreren Experten durchgeführt. Dadurch konnten die einzelnen Teilnehmer anhand der konsentierten Antworten aller Teilnehmer ihre eigenen Antworten kritisch reflektieren und dazu angeregt werden, auch außerhalb ihres Erfahrungsstandes das Forschungsziel zu bewerten und einzuschätzen. Durch die entstandene Konsensfindung kann den Ergebnissen der Befragung folglich eine höhere Aussagekraft zugeordnet werden als beispielsweise einfachen Befragungsstudien oder Einzelinterviews. Durch die Anonymisierung der Teilnehmer konnte zudem die Verzerrung der Ergebnisse durch die Meinungshoheit einer oder mehrerer Experten, die möglicherweise ein höheres Ansehen in der wissenschaftlichen Gemeinschaft genießen, verringert werden. Hierdurch wird eine hohe Meinungsvielfalt gefördert, welche ein breites Bild zur Schätzung der epidemiologischen Zahlen zur PH1 ermöglichen sollte. Unter Berücksichtigung der Limitation zu verlässlicher Literatur von epidemiologischen Daten sowie dem Fehlen flächendeckender Registerdaten zur Erkrankung scheint die hier gewählte Expertenbefragung nach der Delphi-Methode trotz der vorhandenen methodischen Limitationen geeignet zu sein, um die Zielpopulation von Lumasiran in Deutschland einschätzen zu können.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lumasiran	Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	Beträchtlich	240 (53-878)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Lumasiran.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 verwendeten Publikationen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung wurden im Rahmen einer systematischen Suche identifiziert.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der PH1 in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) basieren auf den Ergebnissen der Expertenbefragung (45) sowie auf Publikationen, die im Rahmen einer systematischen Suche identifiziert wurden.

Die systematische Suche erfolgte am 22.09.2020 auf der Plattform Ovid in den Datenbanken Medline und Embase unter Verwendung der folgenden Stichwörter auf Volltext-Ebene:

„Primary Hyperoxaluria Type 1“ OR „Primary Hyperoxaluria Type I“ AND „Prevalence“.

Bei der Suche in Medline ergaben sich 7 Treffer und bei der Suche in Embase 22 Treffer. Alle Treffer wurden zunächst auf Titel/Abstract-Ebene selektiert. Schließlich wurden aus beiden Datenbanken drei identische Publikationen (44, 49, 50) im Volltext auf relevante Informationen zur Prävalenz bzw. Inzidenz der PH1 gesichtet. Die Publikation von Boualla *et al.* (2015) bezieht sich ausschließlich auf die marokkanische PH1-Population. Die Prävalenz der PH1 in dieser Bevölkerungsgruppe wurde aufgrund der verhältnismäßig höheren Raten der Blutsverwandtschaft in Regionen des mittleren Ostens als nicht auf die deutsche Versorgungsrealität übertragbar bewertet. Deshalb wurde sich in der Beschreibung der Daten lediglich auf die Studien von Cochat *et al.* (1995) und van Woerden *et al.* (2003) bezogen. In beiden Studien wird die Epidemiologie der Erkrankung in Nachbarländern zu Deutschland (Frankreich und Niederlande) beschrieben. Die detaillierte Beschreibung aller Treffer und der Ausschlussgründe findet sich in einem separaten Dokument zur systematischen Suche (51).

Zur Herleitung der Zielpopulation von Lumasiran sowie des Anteils an GKV-Versicherten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland im Jahr 2019 basierend auf aktuellen Informationen des Statistischen Bundesamtes herangezogen (48). Der Versichertenstatus in der GKV wurde Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (47).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(8):467-75.
2. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(7):649-58.
3. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
4. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pediatrique. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995;10 Suppl 8:3-7.
5. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(2):273-9.
6. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(10):1776-83.
7. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(10):2559-70.
8. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(2):494-503.
9. Martin-Higuera C, Ludwig-Portugall I, Hoppe B, Kurts C. Targeting kidney inflammation as a new therapy for primary hyperoxaluria? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(6):908-14.
10. Worcester EM, Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Krambeck A, Sommers A, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(11):F1574-84.

11. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(10):3855-62.
12. Hoppe B. Urolithiasis und Nephrokalzinose bei Kindern und Jugendlichen. 2019. Aufgerufen am. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_240.
13. Healthcare Research Worldwide. Lumasiran Chart Audit. 2020.
14. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney international*. 2009;75(12):1264-71.
15. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(5):1729-36.
16. Rare Kidney Stone Consortium. Primary Hyperoxaluria. 2010. Aufgerufen am: 23.09.2020. Verfügbar unter: <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>.
17. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):177-81.
18. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):290-6.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
20. Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):405-19.
21. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(1):119-26.
22. DGU Arbeitskreis Harnsteine. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF Registernummer 043 - 025) Aktualisierung 2018. 2018;2019.

23. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gestzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2020.
24. European Association of Urology, Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2016.
25. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(3):468-77.
26. Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney international*. 2010;77(5):383-5.
27. Brinkert F, Ganschow R, Helmke K, Harps E, Fischer L, Nashan B, et al. Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth. *Transplantation*. 2009;87(9):1415-21.
28. Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol Res*. 2005;33(5):376-9.
29. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-071: Lumasiran. 2020.
30. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. Transplantation Outcomes in Primary Hyperoxaluria. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(11):2493-501.
31. Compagnon P, Metzler P, Samuel D, Camus C, Niaudet P, Durrbach A, et al. Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transpl*. 2014;20(12):1475-85.
32. Leumann E, Hoppe B. Pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: a controversial issue. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):161-4.
33. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlumo® 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand: November 2020.
34. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP Orphan Maintenance Assessment Report - Oxlumo (Lumasiran) - Treatment of Primary Hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2020.
35. Lawrence JE, Wattenberg DJ. Primary Hyperoxaluria. The Patient and Caregiver Perspective. 2020:CJN.13831119.
36. Dabrowska-Bender M, Dykowska G, Zuk W, Milewska M, Staniszevska A. The impact on quality of life of dialysis patients with renal insufficiency. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:577-83.

37. Millan MT, Berquist WE, So SK, Sarwal MM, Wayman KI, Cox KL, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation*. 2003;76(10):1458-63.
38. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. European PH1 Transplantation Study Group. *J Nephrol*. 1998;11 Suppl 1:36-41.
39. Horoub R, Shamsaeefar A, Dehghani M, Nikoopour H, Entezari M, Moradi A, et al. Liver Transplant for Primary Hyperoxaluria Type 1: Results of Sequential, Combined Liver and Kidney, and Preemptive Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2019.
40. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-901.
41. Kotb MA, Hamza AF, Abd El Kader H, El Monayeri M, Mosallam DS, Ali N, et al. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in children: Single Center Experience. *Pediatr Transplant*. 2019;23(1):e13313.
42. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-GO1-003 - ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
43. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-GO1-004 - ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
44. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(SUPPL. 8):3-7.
45. Xcenda GmbH. Ergebnisse einer Delphi-Panel Studie zur Unterstützung des AMNOG Dossiers (Modul 3) zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Lumasiran. 2020.
46. Mandrile G, van Woerden CS, Berchialla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, et al. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney international*. 2014;86(6):1197-204.
47. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2020.

48. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2019 auf 83,2 Millionen gestiegen. 2020. Aufgerufen am: 09.11.2020. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/06/PD20_223_12411.htm l.
49. Boualla L, Tajir M, Oulahiane N, Lyahyai J, Laarabi FZ, Chafai Elalaoui S, et al. AGXT Gene Mutations and Prevalence of Primary Hyperoxaluria Type 1 in Moroccan Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015;19(11):623-8.
50. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: Prevalence and outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(2):273-9.
51. Alnylam Germany GmbH. Systematische Suche zur Ableitung der Prävalenz der Primären Hyperoxalurie Typ 1 in Deutschland. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Die Fachinformation von Lumasiran sieht die Verabreichung mittels subkutaner Injektion unter Berücksichtigung eines gewichtsbasierten Behandlungsschemas vor. Zu Beginn der Behandlung erhalten die Patienten zunächst drei Monate lang eine Initialdosis, die in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse der Patienten variiert. Der Initialdosis folgt die kontinuierliche Gabe einer Erhaltungsdosis, welche sich ebenfalls zwischen den Gewichtsklassen unterscheidet (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Gewichtsbasiertes Behandlungsschema für Lumasiran gemäß Fachinformation

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Initialdosis	Erhaltungsdosis ^a
PH1-Patienten < 10 kg	6 mg/kg einmal monatlich für drei Monate	3 mg/kg einmal monatlich
PH1-Patienten 10 kg bis < 20 kg	6 mg/kg einmal monatlich für drei Monate	6 mg/kg einmal alle drei Monate
PH1-Patienten ≥ 20 kg	3 mg/kg einmal monatlich für drei Monate	3 mg/kg einmal alle drei Monate

Quelle: (1)
a: Die Verabreichung der Erhaltungsdosis beginnt einen Monat nach Gabe der letzten Initialdosis.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nach der Methodik des G-BA zur Berechnung der Jahrestherapiekosten bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, wenn es sich bei der Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach Abschluss der Therapieinduktion keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist (2). Da es sich bei der PH1 um eine chronische Erkrankung handelt und somit das Dosierungsschema der Erhaltungsdosis kontinuierlich angewendet wird, werden im Folgenden die Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1), der Verbrauch (Abschnitt 3.3.2) und die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitte 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5) in der Erhaltungsphase dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^a
Lumasiran	PH1-Patienten < 10 kg	Verabreichung einmal monatlich	zwölf	ein Tag
	PH1-Patienten 10 kg bis < 20 kg	Verabreichung einmal alle drei Monate	vier	ein Tag
	PH1-Patienten ≥ 20 kg	Verabreichung einmal alle drei Monate	vier	ein Tag
zVT	nicht zutreffend ^b			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.</p> <p>a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.</p> <p>b: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-9 angegebenen Informationen zu Population, Behandlungsmodus, Anzahl der jährlichen Behandlungen pro Patient und Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sind der Fachinformation von Lumasiran entnommen (1). Gemäß Fachinformation erfolgt in der Erhaltungsphase die Gabe von Lumasiran bei Patienten mit einem Körpergewicht < 10 kg einmal monatlich. Dies entspricht insg. zwölf Behandlungen pro Jahr. Patienten mit einem Körpergewicht ab ≥ 10 kg bis < 20 kg sowie ab 20 kg werden einmal alle drei Monate behandelt, d. h. insg. viermal jährlich. Pro Behandlung wird eine Behandlungsdauer von einem Tag herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a
Lumasiran	PH1-Patienten < 10 kg	Verabreichung einmal monatlich	zwölf
	PH1-Patienten 10 kg bis < 20 kg	Verabreichung einmal alle drei Monate	vier
	PH1-Patienten ≥ 20 kg	Verabreichung einmal alle drei Monate	vier
zVT	nicht zutreffend ^b		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.</p> <p>a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.</p> <p>b: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Folglich beträgt die Anzahl der jährlichen Behandlungstage in der Erhaltungsphase bei Patienten < 10 kg zwölf Tage und bei Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg sowie bei Patienten ≥ 20 kg jeweils vier Tage (Tabelle 3-10).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient in mg (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^{a,c}
Lumasiran	PH1-Patienten < 10 kg	zwölf	10,38 mg bis 29,97 mg	124,56 mg bis 359,64 mg
	PH1-Patienten 10 kg bis < 20 kg	vier	60,00 mg bis 119,94 mg	240,00 mg bis 479,76 mg
	PH1-Patienten ≥ 20 kg	vier	60,00 mg bis 231,00 mg	240,00 mg bis 924,00 mg
zVT	nicht zutreffend ^c			
<p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.</p> <p>a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.</p> <p>b: Die exakte Dosierung von Lumasiran erfolgt auf Basis des patientenindividuellen Körpergewichts. Die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe und des Jahresverbrauchs pro Patient ist im nachfolgenden Text für jede Gewichtsklasse detailliert beschrieben.</p> <p>c: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des durchschnittlichen Lumasiran-Verbrauchs in jeder Gewichtsklasse wurden zunächst die jeweilige untere und obere Gewichtsgrenze bestimmt. Für Patienten < 10 kg wird das mediane Gewicht eines Neugeborenen in Deutschland von 3,46 kg (Jungen (3,53 kg) und Mädchen (3,39 kg) gemittelt) als untere Gewichtsgrenze herangezogen. Als obere Gewichtsgrenze dient hier der Wert von 9,99 kg. Bei Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg stellen 10,00 kg bzw. 19,99 kg die Unter- bzw. Obergrenze dar. Zur Berechnung des durchschnittlichen Lumasiran-Verbrauchs bei Patienten ≥ 20 kg wird ein Körpergewicht von 20,00 kg bis 77 kg (Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen in Deutschland basierend auf Angaben des Mikrozensus 2017 (4)) eingesetzt.

Nachfolgend wurde für jede Gewichtsklasse der Verbrauch pro Gabe ermittelt. Hierzu wurde, wie in Tabelle 3-11 dargestellt, die pro Gabe vorgesehene Dosis mit der jeweiligen unteren bzw. oberen Gewichtsgrenze multipliziert. Gemäß Fachinformation wurde bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 10 kg hierfür eine Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht pro Gabe berücksichtigt. Bei Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg ergibt sich eine Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht und bei Patienten ≥ 20 kg eine Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht ((1), Tabelle 3-8). Daraus ergibt sich für Patienten < 10 kg ein Verbrauch von 10,38 mg bis 29,97 mg, für Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg ein Verbrauch von 60,00 mg bis 119,94 mg und bei Patienten ≥ 20 kg ein Verbrauch von 60,00 mg bis 231,00 mg pro Gabe. Bei zwölf Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch bei Patienten < 10 kg damit 124,56 mg bis 359,64 mg Lumasiran. Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg und Patienten ≥ 20 kg werden jährlich an vier Tagen behandelt, woraus sich ein Jahresverbrauch von 240,00 mg bis 479,76 mg bzw. 240,00 mg bis 924,00 mg ergibt.

Zur Ermittlung des Verbrauchs des Arzneimittels ist die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen (DFL) pro Arzneimittelgabe und für alle Arzneimittelgaben innerhalb eines Jahres pro Patient erforderlich. Eine DFL enthält dabei 94,5 mg Lumasiran und umfasst ein Volumen von 0,5 ml Injektionslösung. Weil Lumasiran nach Anbruch der DFL gemäß Ziffer 6.3 der Fachinformation unmittelbar angewendet werden muss und nicht weiter lagerfähig ist, kann eine angebrochene DFL folglich nicht weiterverwendet werden und insbesondere nicht für eine weitere Dosis von Lumasiran nach einem oder drei Monaten dienen (1). Bei jeder Gabe ist damit das Öffnen einer neuen DFL erforderlich. Entsprechend wird bei Patienten < 10 kg pro Gabe eine DFL benötigt, bei Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg eine bis zwei DFL und bei Patienten ≥ 20 kg eine bis drei DFL. Unter Berücksichtigung der jährlichen Behandlungstage in jeder Gewichtsklasse ergibt sich bei Patienten < 10 kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von zwölf DFL, bei Patienten zwischen 10 kg und < 20 kg von vier bis acht DFL und bei Patienten ≥ 20 kg von vier bis zwölf DFL (Tabelle 3-12). Zusätzlich zum Verbrauch pro Gabe in mg wird daher in Tabelle 3-12 der Verbrauch an DFL pro Gabe bzw. pro Jahr dargestellt.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient in DFL (zu bewertendes Arzneimittel Lumasiran)

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (in mg) ^a	Verbrauch pro Gabe (in DFL) ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (in DFL) ^a
PH1-Patienten < 10 kg	10,38 mg bis 29,97 mg	eine DFL	zwölf	zwölf DFL
PH1-Patienten 10 kg bis < 20 kg	60,00 mg bis 119,94 mg	eine bis zwei DFL	vier	vier bis acht DFL
PH1-Patienten ≥ 20 kg	60,00 mg bis 231,00 mg	eine bis drei DFL	vier	vier bis zwölf DFL

Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.
a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.
b: Lumasiran steht als Injektionslösung in DFL zur Verfügung. Jeder DFL enthält 94,5 mg Lumasiran in 0,5 ml Injektionslösung (1).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lumasiran	83.240,25 € pro DFL mit 0,5 ml Injektionslösung inkl. 94,5 mg Lumasiran (PZN: 16736921)	78.485,19 €
zVT	nicht zutreffend	
Quelle: (5) a: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zur Berechnung Kosten aus GKV-Perspektive verwendeten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Inhalt einer DFL sowie der Preis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von Lumasiran sind der Lauer-Taxe[®] (Stand zum 03.12.2020) entnommen (5).

Der Apothekenabgabepreis (AAP) für eine DFL mit Lumasiran (94,5 mg) beträgt 83.240,25 € (Tabelle 3-13). Zur Berechnung des Arzneimittelpreises werden folgende nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1) gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP, 67.094,11 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V = 4.753,29 €
- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V = 1,77 €

Nach Abzug dieser gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die für die GKV entstehenden Kosten 78.485,19 € pro DFL mit Lumasiran.

Tabelle 3-14: Berechnung der GKV-Kosten für eine DFL Lumasiran unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Preis/Rabatt	Betrag in Euro
AAP inkl. MwSt.	83.240,25 €
- Herstellerrabatt ^a	- 4.753,29 €
- Apothekenabschlag ^b	- 1,77 €
GKV-Kosten	78.485,19 €

Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.
a: 7 % auf den HAP (67.094,11 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V
b: Nach § 130 Abs. 1 SGB V
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Pro Jahr werden in Abhängigkeit vom individuellen Körpergewicht der Patienten in der Erhaltungsphase pro Patient vier bis zwölf DFL mit Lumasiran benötigt (Tabelle 3-12). Für die GKV ergeben sich hieraus jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 313.940,76 € bis 941.822,28 € pro Patient (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Jährliche Arzneimittelkosten für Lumasiran pro Patient

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro DFL ^a	Jahresverbrauch pro Patient (in DFL) ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^{a,b}
PH1-Patienten in allen Altersgruppen	78.485,19 €	vier bis zwölf DFL	313.940,76 € bis 941.822,28 €

Quelle: Die der Tabelle zugrundeliegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgte auf Basis der Angaben in Tabelle 3-12, Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14.
a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.
b: Angegeben sind die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Euro
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen.

Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lumasiran			nicht zutreffend	
zVT			nicht zutreffend ^a	
<p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt. a: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit Lumasiran mit keinen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wie genetischen Tests oder biochemischen Laboruntersuchungen verbunden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit Lumasiran mit keinen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verbunden. Entsprechend sind in Tabelle 3-17 keine Angaben erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Lumasiran		nicht zutreffend	
zVT		nicht zutreffend ^a	
<p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt. a: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Da die Behandlung mit Lumasiran mit keinen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verbunden ist, entstehen für das zu bewertende Arzneimittel keine Zusatzkosten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Lumasiran	PH1-Patienten aller Altersgruppen	313.940,76 €bis 941.822,28 €	nicht zutreffend		313.940,76 €bis 941.822,28 €
zVT	nicht zutreffend ^b				
<p>Quelle: Die der Tabelle zu Grunde liegenden Berechnungen sind unter (3) hinterlegt.</p> <p>a: Die Angaben betreffen die Erhaltungsphase.</p> <p>b: Lumasiran ist ein OD, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht erforderlich. Folglich werden an dieser Stelle ausschließlich Angaben zu Lumasiran getätigt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Da im Rahmen der Behandlung mit Lumasiran keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen auftreten, entsprechen die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient den Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro. In Abhängigkeit vom individuellen Körpergewicht der PH1-Patienten betragen diese in der Erhaltungsphase zwischen 313.940,76 € und 941.822,28 € (Tabelle 3-19).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosisanpassung und Versorgungsbereich von Lumasiran

Bei der Behandlung mit Lumasiran handelt es sich um eine kontinuierliche Therapie, bei der die PH1-Patienten in Abhängigkeit ihres Körpergewichtes gemäß den Angaben der Fachinformation monatlich oder alle drei Monate mit Lumasiran mittels subkutaner Injektion behandelt werden (1). Die kontinuierliche Verabreichung von Lumasiran dient dazu, der Überproduktion von Oxalat als Krankheitsursache langanhaltend entgegen zu wirken (1). Die Therapie mit Lumasiran sollte unter der Aufsicht eines Arztes stattfinden, der Erfahrung mit der Behandlung einer Hyperoxalurie hat (1). Dabei ist vorgesehen, dass die Behandlung prinzipiell im ambulanten Bereich stattfindet. Unter Umständen ist es jedoch möglich, dass einige Patienten Lumasiran vereinzelt auch im stationären Bereich verabreicht bekommen können, wenn sie beispielsweise krankheitsbedingt hospitalisiert werden.

Therapeutischer Bedarf und Versorgungsrealität

Die Behandlung mit Lumasiran ist gemäß Zulassung für alle PH1-Patienten, unabhängig vom Alter dieser, angezeigt. Prinzipiell besteht bei allen Patienten mit Symptomen einer PH1, unabhängig vom Alter, ein hoher therapeutischer Bedarf, da wie in Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2 beschrieben kausal wirkende Medikamente zum Aufhalten der Krankheitsprogression fehlen. Die PH1 ist zudem eine sehr heterogene Erkrankung. Dennoch werden schwere Krankheitsverläufe insbesondere bei Kindern berichtet. Daher ist anzunehmen, dass insbesondere Kinder und Jugendliche im klinischen Alltag für eine Behandlung mit Lumasiran in Betracht gezogen werden. Die Größe dieser Patientenpopulation wird, wie zuvor in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, von den PH1-Experten auf etwa die Hälfte der PH1-Patienten geschätzt. Die Experten schätzen die Anzahl der Kinder unter 6 Jahren auf etwa ein Drittel der PH1-Patienten. Daher ist für einen großen Teil der PH1-Population zudem ein verhältnismäßig geringeres Körpergewicht (< 20 kg) anzunehmen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen bezieht sich auf die Fachinformation von Lumasiran sowie auf die Aussagen, die in Abschnitt 3.2.1, Abschnitt 3.2.2 und Abschnitt 3.2.3 zu finden sind.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlum[®] 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand: November 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pegvaliase. 2019. Aufgerufen am: *Access Date* 20.10.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6235/2019-12-19_AM-RL-XII_Pegvaliase_D-467_TrG.pdf.
3. Alnylam Germany GmbH. Herleitung der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Lumasiran. 2020.
4. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
5. IFA GmbH. IFA-Auftragsbestätigung Oxlum[®] 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand 03.12.2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand der entsprechenden Angaben aus der Fachinformation von Lumasiran dargestellt (1).

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes stattfinden, 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 3-20. Die jeweilige Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht.

Tabelle 3-20: Gewichtsbasierte 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/ausgelassene 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.

Art der Anwendung

Lumasiran ist zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Lumasiran wird als gebrauchsfertige Lösung in einer DFL zur einmaligen Anwendung bereitgestellt.

- Das benötigte Volumen von Lumasiran wird anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosierung in Tabelle 3-20 berechnet.
- Bei einer Dosis über 0,5 ml (94,5 mg) ist mehr als eine DFL erforderlich.

- Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml. Dosierungen mit einem Volumen über 1,5 ml sollten als Mehrfachinjektionen verabreicht werden, um mögliche Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund der Injektionsvolumina zu vermeiden. Dabei wird die Gesamtdosis gleichmäßig auf mehrere Spritzen verteilt, sodass jede Injektion in etwa dasselbe Volumen enthält.
- Es ist darauf zu achten, dass sich kein Arzneimittel an der Nadelspitze befindet, bevor die Nadel in den Subkutanraum eingestochen wird.
- Lumasiran wird subkutan in den Unterbauch, Oberarm oder Oberschenkel injiziert.
- Für nachfolgende Injektionen oder Dosen sollte die Injektionsstelle gewechselt werden.
- Die Injektion sollte nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Hautbereiche erfolgen.

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 Plasmaglykolatspiegel, 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.

Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Gleichzeitige Anwendung mit Pyridoxin

Die gleichzeitige Anwendung von Pyridoxin hatte keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakodynamik oder Pharmakokinetik von Lumasiran.

Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lumasiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Wird eine Anwendung von Lumasiran während der Schwangerschaft in Betracht gezogen, sollten der erwartete gesundheitliche Nutzen der Frau gegenüber dem potenziellen Risiko für das Ungeborene abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumasiran in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Behandlung mit Lumasiran unterbrochen bzw. auf eine Behandlung verzichtet werden sollte. Dabei ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen der Behandlung für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lumasiran auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkte B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Die Angaben sind auch im EPAR zu finden (2):

B. Bedingungen oder Einschränkung für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Die Angaben sind auch im EPAR zu finden (2).

D. Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen (3):

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es werden folgende Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP, der zum Zeitpunkt der CHMP Opinion genehmigt wurde (3), beschrieben und im EPAR veröffentlicht (2):

Tabelle 3-21: Risk Management Plan

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine wichtigen Risiken identifiziert.		
Wichtige potenzielle Risiken		
Hepatische Effekte	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> Spezifische und gezielte Nachbeobachtungsfragebögen für hepatische Ereignisse <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Evaluierung der Daten aus den derzeit laufenden Studien ALN-GO1-002, -003, -004, -005 ALN-GO1-007 observative PASS

Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheitsdaten (> 1 Jahr)	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eine Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils von Lumasiran während der klinischen Untersuchungen ist dem Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation zu entnehmen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluierung der Daten aus den derzeit laufenden Studien ALN-GO1-002, -003, -004, -005 ALN-GO1-007 observative PASS
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<p><u>Kommunikation zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Informationen über das Fehlen von Daten in Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation vermerkt. Informationen darüber, dass Vorsicht geboten ist, wenn Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung behandelt werden, sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation enthalten. In dem Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation ist vermerkt, dass in Patienten mit einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung im Rahmen eines Monitorings eine potenziell verminderte Effektivität überwacht werden sollte. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ALN-GO1-007 observative PASS

<p>Anwendung bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium sowie Dialyse-Patienten</p>	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen über das Fehlen von Daten in Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenerkrankung im Endstadium sowie in Dialyse-Patienten sind in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation vermerkt. • In dem Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation ist vermerkt, dass sich durch die Behandlung mit Lumasiran Plasma-Glykolat-Werte erhöhen, welche das Risiko für die metabolische Azidose sowie die Verschlimmerung einer bereits bestehenden metabolischen Azidose in Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. Nierenerkrankung im Endstadium erhöhen können, weshalb diese Patienten in Hinblick auf Signale und Symptome der metabolischen Azidose überwacht werden sollen. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten aus den derzeit laufenden Studien ALN-GO1-002, -003, -004, -005 • ALN-GO1-007 observative PASS
<p>Anwendung während der Schwangerschaft und der Stillzeit</p>	<p><u>Kommunikation zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen über das Fehlen von Daten in Schwangeren und Stillenden ist in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation enthalten mit einem Verweis zu den nicht-klinischen Daten zur embryofetalen Entwicklung, Laktation und Fertilität in dem Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation <p><u>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation und der Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthalten die Empfehlung den Nutzen gegenüber dem Risiko bei der Behandlung mit 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALN-GO1-007 observative PASS

	<p>Lumasiran während der Schwangerschaft und Stillzeit für die Mutter und das Kind sowie den klinischen Behandlungsbedarf der Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit zu evaluieren.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	
Anwendung bei Patienten < 2 Jahre	<p><u>Kommunikation zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen über das Sicherheitsprofil in der pädiatrischen Patientenpopulation sind in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation aufgeführt. Informationen über die Limitationen der Datenlage in Kindern, die unter einem Jahr alt sind, befinden sich in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation. <p><u>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten aus den derzeit laufenden Studien ALN-GO1-002, -003, -004, -005 • ALN-GO1-007 observative PASS
Immunogenität	<p><u>Kommunikation zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen über die Immunogenität sind dem Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) zu entnehmen. <p><u>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten jenseits der Berichterung von unerwünschten Ereignissen und der Signaldetektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Daten aus den derzeit laufenden Studien ALN-GO1-002, -003, -004, -005 • ALN-GO1-007 observative PASS

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, womit die beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die über die Angaben der Fachinformation bzw. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und des EU-RMP zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Lumasiran hinausgehen (1, 3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die deutsche Fachinformation, die deutsche Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lumasiran (Oxlumo®) sowie die im RMP enthaltenen Informationen bilden gemäß den Vorgaben der EMA für eine qualitätsgesicherte Anwendung des Wirkstoffes die Grundlage für diesen Abschnitt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlumo® 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand: November 2020.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Oxlumo (Lumasiran). 2020.
3. Alnylam Pharmaceuticals Ltd. EU Risk Management Plan for Oxlumo® (Lumasiran) 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Informationen: November 2020

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Gemäß den Angaben der Fachinformation von Lumasiran sind keine weiteren ärztlichen Leistungen notwendig, die im Rahmen der Behandlung von PH1-Patienten mit dem Arzneimittel anfallen (1).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend, da gemäß den Angaben der Fachinformation von Lumasiran keine weiteren ärztlichen Leistungen notwendig, die im Rahmen der Behandlung von PH1-Patienten mit dem Arzneimittel anfallen (1).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend, da gemäß den Angaben der Fachinformation von Lumasiran keine weiteren ärztlichen Leistungen notwendig, die im Rahmen der Behandlung von PH1-Patienten mit dem Arzneimittel anfallen (1).

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlum[®] 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. Stand: November 2020.