

Amendment



**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Lumasiran

Dossierbewertung vom 1. April 2021

Datum des Amendments: 9. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität	6
4.2 Lebensqualität	7
Referenzen	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D-VAS in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019	6
Tabelle 2: Veränderungen im PedsQL in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (< 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019.....	7
Tabelle 3: Veränderungen im KDQOL-36 in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (\geq 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019.....	8

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KDQOL-36	Kidney Disease Quality of Life – 36 items
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PH1	primäre Hyperoxalurie Typ 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
Vineland-II	Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30. Dezember 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Studien ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) und ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) für die Nutzenbewertung herangezogen. Studie ILLUMINATE-A ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte und doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen und Kindern (älter als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion. Studie ILLUMINATE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (jünger als 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1 und mit einer relativ gut erhaltenen Nierenfunktion.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden. Für die Nutzenbewertung wurden Auswertungen ohne den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung vorgelegt. In der schriftlichen Stellungnahme wurden diese Auswertungen für die Endpunkte „EQ-5D-VAS“, „PedsQL“ und „KDQOL-36“ nachgereicht, welche mit diesem Amendment bewertet werden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung der mit der schriftlichen Stellungnahme des pU eingereichten Daten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Ergebnisse zu EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension), PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) und KDQOL-36 (Kidney Disease Quality of Life – 36 items) unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors für die Randomisierung bewertet und dargestellt. Darüber hinaus wird ausgeführt, inwieweit die Daten zum Endpunkt „Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)“ bewertbar sind.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lumasiran wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. April 2021 [2] und 14. Mai 2021 [3]
- Herstellerdossier [1]
- Nutzenbewertung zu Lumasiran [4]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D-VAS in der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. In dem ANCOVA-Modell wurden die korrespondierenden Baseline-Werte, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung sowie das Alter bei Screening als Kovariate berücksichtigt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 in der EQ-5D-VAS.

Tabelle 1: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D-VAS in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set, Datenschnitt: 06.11.2019

Studie ILLUMINATE-A EQ-5D-VAS ¹⁾	Lumasiran N = 26	Placebo N = 13
Baseline ²⁾ MW (SD)	N = 24 83,3 (18,0)	N = 12 83,9 (16,0)
Monat 6 MW (SD)	N = 23 87,4 (11,5)	N = 11 83,2 (15,6)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ³⁾ [95%-KI]	3,5 [-1,1; 8,0]	-1,8 [-8,4; 4,8]
LS-Mean-Differenz ³⁾ [95%-KI]; p-Wert	5,3 [-2,7; 13,3]; 0,1849	

¹⁾ VAS aus EQ-5D-5L und EQ-5D-Y gepoolt. Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist der Gesundheitszustand.

²⁾ Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

³⁾ Effektschätzer wurden mittels ANCOVA berechnet, welche die korrespondierenden Baseline-Werte, den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²) und das Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) als Kovariaten berücksichtigt.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension – Youth; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Der pU konnte mit seiner schriftlichen Stellungnahme die Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)“ beheben. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wird auf eine Darstellung des in der Studie ILLUMINATE-B eingesetzten Vineland-II (Vineland Adaptive Behaviour Scales, Second Edition) jedoch verzichtet. Die Veränderung im Score des Vineland-II zwischen Baseline und Monat 6 konnte lediglich für 3 von 18 Patientinnen und Patienten (16,7 %) berechnet werden.

4.2 Lebensqualität

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des PedsQL in der Studie ILLUMINATE-A unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung dargestellt. In den Ergebnissen zeigt sich für alle Skalen des PedsQL kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6.

Tabelle 2: Veränderungen im PedsQL in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (< 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019

Studie ILLUMINATE-A	Lumasiran N = 14 ¹⁾	Placebo N = 8 ¹⁾
PedsQL – Gesamtscore²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 77,2 (18,7)	N = 7 87,0 (14,9)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 82,1 (16,0)	N = 8 88,2 (12,6)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 3,2 [-3,0; 9,3]	N = 7 3,9 [-4,1; 11,9]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-0,8 [-11,5; 10,0]; 0,8823	
PedsQL – Summenskala der psychosozialen Gesundheit²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 73,0 (21,7)	N = 7 88,1 (11,6)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 80,8 (15,7)	N = 8 86,7 (12,3)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 4,6 [-2,8; 12,1]	N = 7 2,7 [-7,1; 12,5]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,9 [-11,6; 15,4]; 0,7689	
PedsQL – Physische Funktion²⁾⁵⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 85,2 (20,5)	N = 7 84,8 (21,9)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 84,4 (19,5)	N = 8 91,0 (13,9)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 -1,4 [-8,8; 6,0]	N = 7 8,7 [-0,7; 18,2]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-10,1 [-22,5; 2,2]; 0,1005	
PedsQL – Emotionale Funktion²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 68,5 (22,4)	N = 7 85,0 (17,6)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 83,3 (17,6)	N = 8 86,9 (17,9)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 9,9 [1,8; 18,0]	N = 7 8,0 [-2,6; 18,6]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,9 [-12,6; 16,5]; 0,7810	

Studie ILLUMINATE-A	Lumasiran N = 14 ¹⁾	Placebo N = 8 ¹⁾
PedsQL – Soziale Funktion²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 82,3 (21,1)	N = 7 92,9 (15,0)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 91,3 (12,6)	N = 8 90,0 (14,1)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 5,1 [-2,7; 12,9]	N = 7 1,3 [-8,9; 11,4]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,8 [-9,7; 17,4]; 0,5527	
PedsQL – Schulische Funktion²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 13 68,1 (27,3)	N = 7 86,4 (9,5)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 67,9 (23,5)	N = 8 83,1 (11,3)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 -1,5 [-13,5; 10,5]	N = 7 -0,5 [-16,5; 15,5]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-1,0 [-23,3; 21,3]; 0,9229	

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.

²⁾ Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

³⁾ Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosierung.

⁴⁾ Effektschätzer wurden mittels MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin (> 1,70 vs. ≤ 1,70 mmol/24h/1,73m²)) sowie die Werte zu Baseline als fixe Effekte dienen.

⁵⁾ Es liegen keine Angaben zur Summenskala „Körperliche Gesundheit“ vor. Da die Domäne „Physische Funktionsskala“ (8 Items) gleich der Summenskala „Körperliche Gesundheit“ (8 Items) ist, wird auf eine separate Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des KDQOL-36 in der Studie ILLUMINATE-A unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung dargestellt. In den Ergebnissen zeigt sich für alle Skalen des KDQOL-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6.

Tabelle 3: Veränderungen im KDQOL-36 in der Studie ILLUMINATE-A – Full Analysis Set (≥ 18 Jahre bei Screening), Datenschnitt: 06.11.2019

Studie ILLUMINATE-A	Lumasiran N = 12 ¹⁾	Placebo N = 5 ¹⁾
KDQOL-36 – PCS²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 11 50,4 (6,3)	N = 5 52,2 (8,2)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 48,6 (10,5)	N = 5 53,3 (7,2)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 -0,9 [-6,4; 4,6]	N = 5 0,6 [-7,0; 8,3]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-1,6 [-11,2; 8,1]; 0,7327	

Studie ILLUMINATE-A	Lumasiran N = 12 ¹⁾	Placebo N = 5 ¹⁾
KDQOL-36 – MCS²⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 11 52,3 (12,1)	N = 5 56,0 (3,8)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 53,2 (8,6)	N = 5 50,6 (9,0)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 -0,1 [-6,2; 6,0]	N = 5 -4,0 [-12,4; 4,5]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,8 [-6,9; 14,6]; 0,4518	
KDQOL-36 – Krankheitslast der Nierenerkrankung⁵⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 12 65,1 (23,8)	N = 5 68,8 (33,1)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 71,9 (27,4)	N = 5 71,3 (31,8)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 12 9,1 [-3,3; 21,5]	N = 5 1,5 [-17,1; 20,1]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	7,6 [-15,0; 30,3]; 0,4808	
KDQOL-36 – Symptome und Probleme der Nierenerkrankung⁵⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 12 76,5 (29,9)	N = 5 88,6 (11,0)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 87,3 (17,9)	N = 5 90,5 (16,4)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 12 7,6 [-4,3; 19,6]	N = 12 8,8 [-9,0; 26,5]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	-1,1 [-23,5; 21,3]; 0,9171	
KDQOL-36 – Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben⁵⁾		
<i>Baseline</i> ³⁾ MW (SD)	N = 11 84,1 (16,5)	N = 5 93,1 (7,1)
<i>Monat 6</i> MW (SD)	N = 12 87,5 (15,5)	N = 5 88,8 (16,9)
Veränderung Monat 6 zu Baseline, LS Mean ⁴⁾ [95%-KI]	N = 11 1,3 [-6,1; 8,7]	N = 5 -3,3 [-13,7; 7,1]
LS-Mean-Differenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	4,6 [-8,7; 18,0]; 0,4620	

¹⁾ Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patientinnen und Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.

²⁾ Normbasierte PCS- und MCS-Scores dargestellt, in denen ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.

³⁾ Baseline ist der letzte Messwert vor der ersten Dosisgabe.

⁴⁾ Effektschätzer wurden mittels MMRM berechnet, bei dem die Kovariate Behandlung, der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ($> 1,70$ vs. $\leq 1,70$ mmol/24h/1,73m²)) sowie die Werte zu Baseline als fixe Effekte dienten.

⁵⁾ Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life – 36 items; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung.

In der mündlichen Anhörung wurde erfragt, ob und welche Gründe es für die Berücksichtigung unterschiedlicher Adjustierungsfaktoren in den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten und im Vergleich zu den im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten MMRM-Analysen gibt. Im Dossier zur Nutzenbewertung wurden in den entsprechenden MMRM-Analysen zusätzlich die Studienteilnehmenden als zufällige Effekte im Modell berücksichtigt. Der pU gibt im Nachgang zur mündlichen Anhörung an, dass die mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen des PedsQL und KDQOL-36, „funktional äquivalent“ zu den Analysen im Dossier zur Nutzenbewertung seien, da lediglich der Post-Baseline-Zeitpunkt Monat 6 für die Analyse herangezogen wurde und dementsprechend das Einbeziehen der Patientinnen und Patienten als zufällige Effekte keinen Einfluss auf die Effektschätzer hat. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Referenzen

1. **Alnylam Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lumasiran (Oxlumo) Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 in allen Altersgruppen; Modul 4A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2021. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4348/2021-01-01_Modul4A_Lumasiran.pdf.
2. **Alnylam Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lumasiran (Oxlumo) [unveröffentlicht]. 22.04.2021.
3. **Alnylam Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lumasiran (Oxlumo) [unveröffentlicht]. 14.05.2021.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Lumasiran, vom 01.04.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4349/2021-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lumasiran_D-622.pdf.