

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olezarsen (Tryngolza[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie Balance	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (engl. <i>adverse events of special interest</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom-P450
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FLR	Flu-like reactions
FMQ	FDA Medical Queries
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HTG	Hypertriglyceridämie
i. H. v.	In Höhe von
iRR	Inverses relatives Risiko
ISR	Reaktion an der Injektionsstelle (engl. <i>injection site reaction</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LPL	Lipoproteinlipase
MRR	Mean Rate Ratio
n.b.	nicht berechnet
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
PGIC	Einschätzung der Veränderung des Krankheitsbildes durch den Patienten (engl. <i>patient global impression of change</i>)
PGIS	Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes durch den Patienten (engl. <i>patient global impression of severity</i>)
PROMIS	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
PROPr	PROMIS Preference Scoring System
PT	Preferred Term
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (engl. <i>system organ class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TG	Triglycerid
TRL	Triglycerid-reicher Lipoproteinpartikel
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normalwert (engl. <i>upper limit of normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstr. 9a D-82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Anschrift:	SE-112 76 Stockholm Sweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olezarsen
Handelsname:	Tryngolza®
ATC-Code:	<i>Noch nicht zugewiesen</i>
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	<i>Noch nicht zugewiesen</i>
Pharmazentralnummer (PZN)	20026183
ICD-10-GM-Code	E78.3 „Hyperchylomikronämie“
Alpha-ID	I64616 „Familiäre Hyperchylomikronämie“ I131437 „Familiärer Apolipoprotein C-II-Mangel“ I131354 „Familiärer Apolipoprotein-A-V-Mangel“ I131438 „Familiärer GPIHBP1 [Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-Bindungsprotein-1]-Mangel“ I131436 „Familiärer Lipoprotein-Lipase-Mangel“ I131434 „Familiärer LMF1 [Lipase-Reifungsfaktor 1]-Defekt“ I131435 „Familiärer LMF1 [Lipase-Reifungsfaktor 1]-Mangel“ I128025 „Familiäres Chylomikronämie-Syndrom“ I14217 „Hyperchylomikronämie“ I14222 „Hyperlipidämie Typ I nach Fredrickson“ I14221 „Hyperlipidämie Typ V nach Fredrickson“ I115532 „Hyperlipoproteinämie Typ I“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I84356 „Hyperlipoproteinämie Typ I nach Fredrickson“ I115533 „Hyperlipoproteinämie Typ V“ I84357 „Hyperlipoproteinämie Typ V nach Fredrickson“ I118529 „Lipoproteinlipase-Mangel“ I64614 „Primäre Hyperchylomikronämie“
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tryngolza [®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS).	17. September 2025	A
^a Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	Nicht zutreffend. ^c
<p>^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>^b Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>^c Bei Olezarsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen wird im Vergleich zu dem in der pivotalen randomisiert, kontrollierten Studie (RCT) Balance verwendeten Komparator Placebo dargestellt.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Olezarsen ist ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden (Orphan Drug) und wird angewendet bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS). Die Europäische Kommission bestätigte den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Orphan Drug Status mit der Zulassung am 17. September 2025. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Fünftes Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen von Olezarsen als Orphan Drug bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V).

Trotz der extremen Seltenheit von FCS wurde für die Zulassung von Olezarsen mit der Phase-3-Studie Balance (ISIS 678354 CS3) eine qualitativ hochwertige, randomisiert kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Olezarsen vs. Placebo durchgeführt. Die begleitende Hintergrundbehandlung wurde in Form einer strikten, stark fettreduzierten Diät in allen Studienarmen angewendet, sodass in der Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen gegenüber der Standardtherapie plus Placebo untersucht worden sind. Damit sind die Studienergebnisse unmittelbar auf die klinische Realität übertragbar. Das Studiendesign entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und liefert robuste Evidenz für den therapeutischen Mehrwert des Arzneimittels.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Bei Olezarsen (Tryngolza®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung des seltenen Leidens FCS. In dem vorgelegten Nutzendossier werden der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen von Olezarsen bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten FCS basierend auf der zulassungsbegründenden RCT Balance dargestellt. Patienten mit genetisch bestätigtem FCS weisen aufgrund der Ätiologie der Erkrankung und den damit einhergehenden stark erhöhten Triglycerid-(TG)-Werten im Blut per se ein hohes Risiko für Pankreatitis auf. Somit erfüllt das zugelassene Anwendungsgebiet und die Studienpopulation die Kriterien der Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), welche die Verordnung von lipidsenkenden Mitteln bei Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis explizit erlaubt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit FCS ist eine akute Pankreatitis das gravierendste und zugleich belastendste Krankheitsereignis. Die akute Pankreatitis tritt häufig wiederholt auf und ist mit einer hohen Rate an Hospitalisierungen, einem erheblichen Risiko für Multiorganversagen und Diabetes und einer bis zu dreifach erhöhten Mortalität verbunden. Akute Pankreatitiden sind daher nicht nur potenziell lebensbedrohlich, sondern gehen auch mit erheblichen körperlichen Belastungen einher. Betroffene beschreiben diese Ereignisse als „schrecklich“, „furchtbar“ und „unerträglich“. Akute Pankreatitiden führen zu einschneidenden Einschränkungen im Alltag, teils mit langen Krankenhausaufenthalten. Die Vermeidung des Auftretens von akuten Pankreatitiden ist daher nicht nur ein medizinisches, sondern vor allem auch ein zentrales patientenrelevantes Ziel.

In der RCT Balance wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen in den Dosierungen 50 mg und 80 mg ergänzend zur Diät bei Patienten mit genetisch bestätigtem FCS gegenüber Placebo untersucht. Nachfolgend wird der Vergleich der zulassungskonformen Dosierung i. H. v. 80 mg Olezarsen vs. Placebo dargestellt. Auf eine Darstellung der nicht zugelassenen Dosierung i. H. v. 50 mg wird verzichtet. In diesem Nutzendossier werden die patientenrelevanten Endpunkte den Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Quantifizierung eines Zusatznutzens zugeordnet. Die Erhebung der Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit durchgeführt. Zu den Endpunkten in der Kategorie Morbidität zählen die Veränderung der Nüchtern-TG-Werte zu Monat 6 und Monat 12, das Auftreten von akuten Pankreatitis-Ereignissen und Hospitalisierungen bis zum Studienende (Monat 12), die globale Einschätzung der Veränderung und der Schwere des Krankheitsbildes durch den Patienten (patient global impression of change / severity, PGIC/PGIS) und des FCS-Symptoms Fragebogens zu Monat 6 und Monat 12. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden der FCS-Impacts und der PROMIS 29+2 Health Utility Score (nachfolgend: PROMIS Preference Scoring System [PROPr] benannt) zu Monat 6 und Monat 12 erhoben. Im Rahmen der Sicherheit wird die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) betrachtet.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der RCT Balance sind in Tabelle 1-7 dargestellt. Olezarsen zeigt im Vergleich zu Placebo eine konsistente und klinisch relevante Verbesserung der entscheidenden patientenrelevanten Endpunkte bei FCS:

- Reduktion der Nüchtern-TG-Werte: **Erheblich**
- Reduktion bestätigter akuter Pankreatitis-Ereignisse: **Beträchtlich**
- Reduktion der Krankenhausaufenthalte: **Beträchtlich**
- Verbesserung des PGIC: **Gering**
- Reduktion schwerer und schwerwiegender UE: **Beträchtlich**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit ergibt sich in der Gesamtschau der Evidenz für Olezarsen nach der Methodik des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) basierend auf den Ergebnissen der RCT Balance ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Ergebnisse der Studie Balance

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens	
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b		
Morbidität				
Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes				
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 6	SMD: -1,15 [-1,767; -0,527]	p = 0,0009	erheblich	
Mittlere prozentuale Veränderung des Nüchtern-TG-Wertes von Baseline zu Monat 12	SMD: -1,36 [-2,018; -0,693]	p = 0,0002		
Bestätigte akute Pankreatitis				
Patienten mit ≥ 1 bestätigter akuter Pankreatitis bis Monat 12	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,0094	beträchtlich	
Ereignisrate pro 100 Patientenjahren zu Monat 12	MRR: 0,14 [0,014; 1,318]	p = 0,0852		
Zeit bis zum ersten akuten Pankreatitis-Ereignis in Tagen	HR 0,1040 [0,0128; 0,8472]	p = 0,0097		
Krankenhausaufenthalte				
Jegliche Hospitalisierungen				
Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung	RR: 0,6639 [0,4165; 1,0583]	p = 0,037	beträchtlich	
Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenzahl	MRR: 0,182 [0,0460; 0,7198]	p = 0,0152		
Akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung				
Patienten mit ≥ 1 akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierung	RR: 0,6834 [0,4911; 0,9509]	p = 0,009		
Mittlere akute Pankreatitis-assoziierte Hospitalisierungsereignisrate pro Patientenzahl	MRR: 0,083 [0,00076; 0,9137]	p = 0,0404		
Besuche der Notaufnahme				
Patienten mit ≥ 1 Besuche der Notaufnahme	RR: 0,7030 [0,4990; 0,9902]	p = 0,041		
Ereignisrate pro Patientenzahl	MRR: 0,319 [0,0852; 1,1947]	p = 0,0899		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens	
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b		
Jährliche Rate der stationären Tage				
Jährliche Rate stationärer Tage	SMD: -0,480 [-1,073; 0,113]	p = 0,0304		
Jährliche Rate der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage				
Jährliche Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage	SMD: -0,437 [-1,065; 0,120]	p = 0,0303		
PGIC/PGIS				
PGIC^c				
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 2,8862 [1,0150; 8,2071] iRR: 0,3465 [0,1218; 0,9852]	p = 0,018	gering	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.		
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 1,7506 [0,9328; 3,2855] iRR: 0,5712 [0,3044; 1,0720]	p = 0,038		
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.		
PGIS^d				
Patienten mit Verbesserung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9108 [0,5572; 1,4888]	p = 0,729	↔	
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.		
Patienten mit Verbesserung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	RR: 0,9022 [0,6381; 1,2756]	p = 0,586		
Patienten mit Verschlechterung zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline	n.b.	n.b.		
FCS-Symptoms^e				
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	n.b.	n.b.	↔	
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0622 [0,9437; 1,1957]	p = 0,248		
Verbesserung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	n.b.	n.b.		
Verschlechterung des FCS-Symptoms-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0454 [0,9071; 1,2049]	p = 0,559		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FCS-Impacts^c			
Verbesserung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1242 [0,7389; 1,7104]	p = 0,533	↔
Verschlechterung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,0632 [0,9429; 1,1988]	p = 0,273	
Verbesserung des FCS-Impacts- Gesamtscore zu Monat 12	RR: 0,9816 [0,7280; 1,3235]	p = 0,887	
Verschlechterung des FCS-Impacts-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 1,0647 [0,9416; 1,2040]	p = 0,273	
PROPr^f			
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 1,1273 [0,8212; 1,5477]	p = 0,452	↔
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 6	RR: 0,9937 [0,8376; 1,1790]	p = 0,949	
Verbesserung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9908 [0,6587; 1,4903]	p = 0,964	
Verschlechterung des PROPr-Gesamtscores zu Monat 12	RR: 0,9667 [0,7116; 1,3133]	p = 0,831	
Sicherheit			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse^g			
Jegliche UE	RR: 0,90 [0,75; 1,09]	0,346	beträchtlich
Mild	RR: 1,49 [0,69; 3,22]	0,365	
Moderat	RR: 1,39 [0,58; 3,37]	0,530	
Schwer	RR: 0,12 [0,02; 0,84]	0,0098	
SUE	RR: 0,35 [0,11; 1,12]	0,091	
UE nach Schweregrad „schwer“ nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,15 [0,02; 1,12]	0,047	
SUE nach SOC und PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,23 [0,06; 0,96]	0,0351	
Jegliche UE, die zum Tod führten	n.b. ^h	n.b. ^h	
Jegliche UE, die zum Studienabbruch führten	RR: 5,22 [0,26; 102,93]	0,233	
Jegliche AESI ⁱ	n.b. ⁱ	n.b. ⁱ	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
Andere UE von Interesse			
Reaktionen an der Einstichstelle (ISR) ^j	RR: 1,57 [0,29; 8,51]	0,665	
Flu-like reactions (FLR) ^k	RR: 3,13 [0,13; 72,99]	0,489	
Blutungsereignis ^l	RR: 1,05 [0,30; 3,67]	1,000	
Thrombozytopenie ^m	RR: 3,14 [0,35; 27,92]	0,346	
Überempfindlichkeitsreaktion (SMQ) ⁿ	RR: 0,15 [0,01; 2,73]	0,233	
Überempfindlichkeitsreaktion (FMQ) ^o	RR: 2,09 [0,20; 21,45]	0,608	
Nierenfunktionsstörung (SMQ) ^p	RR: 0,21 [0,01; 4,12]	0,489	
Leberfunktionsstörung, therapieassoziiert ^q	RR: 0,70 [0,13; 3,78]	1,000	
Leberschädigung (FMQ) ^r	RR: 1,05 [0,16; 6,79]	1,000	
Veränderung der Blutzuckerwerte (FMQ) ^s	RR: 0,52 [0,11; 2,57]	0,665	

^a In der Kategorie Morbidität wurden die jeweiligen Effektmaße stratifiziert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Kategorie Sicherheit wird das unstratifizierte relative Risiko dargestellt.

^b Der p-Wert des relativen Risikos in der Kategorie Morbidität stammt aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach den beiden Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening“ (ja / nein) und „Vorbehandlung mit Volanesorsen“ (ja / nein). In der Domäne Sicherheit wurde der p-Wert mittels Fisher's Exakt Test berechnet.

^c Eine Verbesserung des PGIC schloss die zwei folgenden Kategorien ein: viel besser [PGIC-Score < 1,5], etwas besser [PGIC-Score von 1,5 bis < 2,5]. Als nicht-verbessert galten die folgenden Kategorien: keine Veränderung [2,5 bis < 3,5], etwas schlechter [3,5 bis < 4,5], viel schlechter [≥ 4,5]

^d Eine Verbesserung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline < 0. Eine Verschlechterung des PGIS war definiert als eine Veränderung zu Baseline ≥ 0.

^e Eine Verbesserung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite.

^f Eine Verbesserung war definiert eine Erhöhung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite. Eine Verschlechterung war definiert eine Erniedrigung des Scores um ≥ 15% der Skalenspannweite.

^g Dargestellt sind TEAE. Ein TEAE wurde definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat oder sich verschlimmerte.

^h In der Balance Studie traten keine Todesfälle auf.

ⁱ In der Balance Studie traten keine AESI auf. Ein AESI ist definiert als:

1. Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 50.000/mm³, begleitet von einem schweren Blutungsereignis oder einem klinisch relevanten nicht schwerwiegenden Blutungsereignis oder einer Verringerung der Thrombozytenzahl auf Werte unter 25.000/mm³, unabhängig von Blutungen;
2. Erfordernis die Einnahme von Medikamenten (wie Antihistaminika, Paracetamol, NSAIDs, Kortikosteroide usw.) als Vorbehandlung zur Vermeidung einer Überempfindlichkeitsreaktion oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne Endpunkt	Olezarsen 80 mg vs. Placebo		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer ^a [95 % KI]	p-Wert ^b	
eines erneuten Auftretens einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion.			
^j Eine ISR wurde definiert als jedes UE nach PTs, die „Injektionsstelle“ enthielten und mindestens 2 Tage andauerten.			
^k Eine FLR ist eine Kombination aus FLR1 und FLR2. Eine FLR1 wurde definiert als UE nach PTs, die „grippeähnliche Erkrankung“, „Fieber“, „Hitzegefühl“, „erhöhte Körpertemperatur“, „Schüttelfrost“, „Muskelschmerzen“ oder „Gelenkschmerzen“ umfassten und am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten. Eine FLR2 wurde definiert als UE nach PT, darunter entweder „grippeähnliche Erkrankung“ oder „Fieber“ oder „Hitzegefühl“ oder „erhöhte Körpertemperatur“ sowie mindestens zwei der folgenden Symptome nach PTs: „Schüttelfrost“, „Myalgie“ oder „Arthralgie“, die am Tag der Injektion oder am Tag danach auftraten.			
^l Bei Blutungsereignisse wurde die „Blutungen“-SMQ (narrow & broad) verwendet.			
^m Thrombozytopenien wurden gemäß dem MedDRA-Oberbegriff „Thrombozytopenien“ oder dem PT „verminderte Thrombozytenzahl“ definiert.			
ⁿ Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (SMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-SMQ (narrow) verwendet.			
^o Bei Überempfindlichkeitsreaktionen (FMQ) wurde die „Überempfindlichkeit“-FMQ (broad) verwendet. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „Überempfindlichkeit“-FMQ (narrow) zuträfen.			
^p Nierenfunktionsstörung wurden gemäß der „akutes Nierenversagen“-SMQ (narrow & broad) und der „akutes Nierenversagen“-FMQ (narrow & broad) definiert. Es traten keine Ereignisse auf, die auf die „akutes Nierenversagen“-FMQ zuträfen.			
^q Therapieassoziierte Leberfunktionsstörungen wurden gemäß der „Drug Related Hepatic Disorders Comprehensive Search“-SMQ (narrow & broad) definiert.			
^r Leberschädigungen wurden gemäß der „Hepatic Injury“-FMQ (narrow) und der „Hepatic Failure“-FMQ (narrow) definiert. Es gab keine Ereignisse, auf die auf die „Hepatic Failure“-FMQ zuträfen.			
^s Eine Veränderung der Blutzuckerwerte war gemäß der Dysglykämie-assoziierten FMQs (broad) definiert.			
Abkürzungen: ↔ = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied; AESI = adverse event of special interest; FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; FLR = Flue-like reactions; FMQ = FDA Medical Queries; HR = Hazard Ratio; iRR = inverses relatives Risiko; ISR = Injection Site Reaction; KI = Konfidenzintervall; MRR = Mean Rate Ratio; n.b. = nicht berechnet; NSAID = nichtsteroidale Antirheumatika; PGIC = Patient Global Impression of Change Scale; PGIS = Patient Global Impression of Severity Scale; PROMIS = Patient Reported Outcomes Measurement Information System; PROPr = PROMIS Preference Scoring System; PT = Preferred term; RR = relatives Risiko; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SMQ = Standardised MedDRA Queries; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment-emergent adverse event; TG = Triglycerid; UE = unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	Ja
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Olezarsen im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzend zu einer Diät wird die pivotale Zulassungsstudie Balance herangezogen.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Bei der Zulassungsstudie Balance handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie an Patienten mit genetisch bestätigtem FCS ergänzend zu einer Diät. Der Behandlungszeitraum betrug 53 Wochen. Den Patienten wurde je nach Studienarm entweder 50 mg Olezarsen, 80 mg Olezarsen oder Placebo subkutan injiziert. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die zulassungskonforme Dosierung i. H. v. 80 mg Olezarsen im Vergleich zum Placebo-Behandlungsarm herangezogen. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach einer bestätigten Vorgeschichte einer Pankreatitis innerhalb der letzten 10 Jahre vor dem Screening (Ja vs. Nein) und einer Vorbehandlung mit Volanesorsen (Ja vs. Nein). Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durch einen unabhängigen externen Anbieter mittels Interactive Response Technology unter Berücksichtigung der definierten Stratifikationsfaktoren erzeugt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt. Patienten, Prüfarzte sowie das medizinische Personal waren bis zum Studienabschluss verblindet. Alle Patienten, die randomisiert wurden, gingen auch in die Analyse ein, wodurch das Intention-to-treat-(ITT)-Prinzip erfüllt ist. Die Strategien zur Imputation fehlender Werte waren angemessen. Die Fallzahlschätzung ist adäquat, da sie auf realistischen Annahmen aus früheren Studien basiert und eine ausreichende statistische Aussagekraft (90 % Power) bei einem angemessenen α -Niveau von 0,05 aufweist. Alle Analysen waren in einem statistischen Analyseplan präspezifiziert oder wurden entsprechend der methodischen Anforderungen des G-BA durchgeführt. Hinweise auf eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrungsrelevante Aspekte liegen nicht vor.

Die RCT Balance entspricht nach der in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotential wird für die eingeschlossene Studie endpunktübergreifend als gering eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogenen Endpunkte wird ebenso als niedrig eingestuft. Insgesamt liegt für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens basierend auf der qualitativ hochwertigen RCT Balance ein **Hinweis** vor.

Ausmaß des Zusatznutzens

Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie Morbidität

Signifikante Reduktion der Nüchtern-TG-Werte gegenüber der Baseline zu Monat 6 und 12 durch Olezarsen

Hohe TG-Werte stellen bei Patienten mit FCS einen kausalen Risikofaktor und einen negativen Prognosefaktor für die schwerste und lebensbedrohlichste Symptomatik der FCS-Erkrankung dar: die akute und häufig auch rezidivierende Pankreatitis. Die Wahrscheinlichkeit, eine solch schwerwiegende Symptomatik, zu entwickeln, erhöht sich mit steigenden TG-Werten exponentiell. Ab Werten von 880 mg/dl (\cong 10 mmol/l) gilt das Risiko einer akuten Pankreatitis als hoch. Eine Senkung der TG-Werte stellt daher eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS-Patienten dar. Eine Reduktion der Nüchtern-TG-Werte im Blut kann damit als Proof-of-Concept den Wirkmechanismus von Olezarsen direkt belegen.

Die Behandlung mit Olezarsen führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Nüchtern-TG-Werte um -43,50 % nach 6 Monaten und um -59,39 % nach 12 Monaten. Die standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) [95 % Konfidenzintervall (KI)] betrug -1,15 [-1,767, -0,527] ($p = 0,009$) zu Monat 6 und -1,36 [-2,018, -0,693] ($p = 0,0002$) zu Monat 12. Dies belegt, dass die Behandlung mit Olezarsen hochwirksam ist und eine langanhaltende Reduktion der TG-Werte, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Pankreatitisrisiko stehen, erreicht. Basierend auf dem Endpunkt *Nüchtern-TG-Werte* besteht daher ein **erheblicher Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen.

Signifikante Reduktion der bestätigten akuten Pankreatitis durch Olezarsen

Die akute Pankreatitis stellt die schwerwiegendste Komplikation für FCS-Patienten dar. Die Behandlung mit Olezarsen reduziert nicht nur das Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis, sondern verzögert zugleich das Eintreten des ersten Ereignisses im Studienzeitraum. Dies zeigt sich sowohl in der geringeren Anzahl an Patienten mit ≥ 1 Ereignis (relatives Risiko [RR] [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,0094$) als auch in der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines bestätigten akuten Pankreatitis-Ereignisses (Hazard Ratio [95 % KI]: 0,1040 [0,0128; 0,8472], $p = 0,0097$). Insgesamt ergibt sich dadurch für den Endpunkt *bestätigte akute Pankreatitis* basierend auf der Schwere des Pankreatitis-Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthalte durch Olezarsen*

Bei Hospitalisierungen handelt es sich um schwerwiegende patientenrelevante Ereignisse. Unter der Behandlung mit Olezarsen traten im Vergleich zu Placebo weniger Hospitalisierungen auf (RR [95 % KI]: 0,6639 [0,4165; 1,0583], $p = 0,037$; Mean Rate Ratio (MRR) [95 % KI]: 0,182 [0,0460; 0,7198], $p = 0,0152$). Auch die akuten Pankreatitis-assoziierten Hospitalisierungen sind unter der Behandlung mit Olezarsen seltener aufgetreten (RR [95 % KI]: 0,6834 [0,4911; 0,9509], $p = 0,009$; MRR [95 % KI]: 0,083 [0,0076; 0,9137], $p = 0,0404$). Darüber hinaus mussten unter Olezarsen im Vergleich zu Placebo signifikant weniger Patienten die Notaufnahme besuchen (RR [95 % KI]: 0,7030 [0,4990; 0,9902], $p = 0,041$). Die Anzahl der stationären Tage pro Jahr und der akuten Pankreatitis-assoziierten stationären Tage pro Jahr wurde durch die Behandlung mit Olezarsen ebenfalls reduziert (SMD [95 % KI] Rate stationärer Tage: -0,480 [-1,073; 0,113], $p = 0,0304$; SMD [95 % KI] Rate akuter Pankreatitis-assoziiierter stationärer Tage: -0,473 [-1,065; 0,120], $p = 0,0303$). In der Gesamtschau des Endpunktes *Krankenhausaufenthalte* ergibt sich basierend auf der Schwere der Ereignisse ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich**.

Verbesserung des Patienten-Eindrucks durch Olezarsen

Die PGIC-Skala erfasst die subjektive Veränderung der Symptomatik, während die PGIS-Skala den empfundenen Schweregrad erfasst.

Nach 6 Monaten berichteten die Patienten im Olezarsen-Arm signifikant häufiger eine Verbesserung ihrer Symptomatik im PGIC als unter Placebo (inverses relatives Risiko [iRR] [95 % KI]: 0,3465 [0,1218; 0,9852]; $p = 0,018$). Dieser Unterschied blieb auch nach 12 Monaten noch erhalten ($p = 0,038$). Die PGIS-Ergebnisse bezüglich des empfundenen Schweregrads der Erkrankung deuten darauf hin, dass dieser während der Behandlung weitgehend stabil blieb.

In der Gesamtschau des Endpunktes *PGIC/PGIS* ergibt sich basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil im PGIC ein **geringer Zusatznutzen** zugunsten von Olezarsen.

FCS-Symptoms

Die im FCS-Symptoms-Fragebogen erfasste Symptomlast der Patienten blieb über den Behandlungszeitraum hinweg stabil.

Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des FCS-Impacts-Fragebogens und des PROPr zeigten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung mit Olezarsen stabil bleibt.

*Gesamtschau der Evidenz in der Kategorie Sicherheit**Signifikante Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch Olezarsen*

Die Analysen der Gesamtrate der UE belegen eindeutig, dass schwere UE im Olezarsen-Arm deutlich seltener als im Placebo-Arm auftreten – ein klinisch relevanter und statistisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikanter Unterschied, aus dem sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **beträchtlich** ableiten lässt (RR [95 % KI]: 0,12 [0,02; 0,84], p = 0,0098). Schwere und schwerwiegende UE des Gastrointestinaltrakts, einschließlich akuter oder nekrotisierender Pankreatitis, wurden unter Olezarsen gar nicht bzw. nur in Einzelfällen beobachtet, während diese im Placebo-Arm häufiger auftraten (RR [95 % KI]: 0,15 [0,02; 1,12], p = 0,047; RR [95 % KI]: 0,23 [0,06; 0,96], p = 0,0351).

Die Behandlung mit Olezarsen hatte keinen Einfluss auf UE, welche zu Therapieabbrüchen führten. Es traten keine Todesfälle in den Behandlungsarmen auf. UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI), wie eine klinisch relevante Reduktion der Thrombozytenzahl oder die Notwendigkeit der Einnahme von Medikamenten zu Behandlung einer Überempfindlichkeitsreaktionen, traten nicht auf. Andere UE von Interesse, wie beispielsweise Reaktionen an der Injektionsstelle, waren selten und nicht unterschiedlich zu Placebo.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Olezarsen nicht nur eine sehr gute Verträglichkeit, sondern auch einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie akuter Pankreatitis, aufweist.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich, basierend auf der hohen Qualität der zulassungsbegründenden RCT Balance sowie den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Olezarsen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

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

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

Das FCS ist eine seltene, genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung. Es entsteht durch eine stark eingeschränkte oder vollständig fehlende Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) bzw. ihrer essenziellen Co-Faktoren oder pathogene Mutationen in Genen, die den TG-Metabolismus in der Leber beeinflussen. Dadurch werden Chylomikronen – große TG-reiche Lipoproteinpartikel (TRLs) – nicht ausreichend abgebaut. Die Folge ist eine massive Anreicherung von Chylomikronen im Plasma, die wiederum zu einer Hypertriglyceridämie (HTG) führt. Zu den Diagnose-Kriterien des FCS zählt daher neben der genetischen Diagnostik das Vorliegen von dauerhaft stark erhöhten Nüchtern-TG-Konzentrationen, definiert als TG-Werte ≥ 880 mg/dL ($\cong 10$ mmol/L). Die chronische Chylomikronämie beeinträchtigt die Mikrozirkulation mehrerer Organsysteme durch eine erhöhte Plasmaviskosität und endotheliale Dysfunktion. Chylomikronen sind die größten Lipoproteine, weswegen eine Erhöhung ihrer Konzentration zur Verstopfung von Gefäßen führen kann. Die dadurch verringerte Sauerstoffversorgung der betroffenen Gewebe kann zu einer Ischämie und einer anschließenden metabolischen Azidose führen. Insbesondere davon betroffen ist bei Patienten mit HTG das Pankreasgewebe. Eine Pankreatitis aufgrund einer schweren HTG verläuft nachweislich schwerer als Pankreatitiden anderer Ursachen (z. B. biliärer Genese). Bei Patienten mit FCS stellt die Pankreatitis eines der wichtigsten und schwersten Symptome dar, insbesondere da sie aufgrund der Schädigungen des Pankreas zu einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz führen kann – mit Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus, Maldigestion bzw. einer bis zu dreifach erhöhten Mortalität.

Allgemein besteht bei Patienten mit TG-Werten > 880 mg/dL ($\cong 10$ mmol/L) ein hohes Risiko für eine Pankreatitis, das mit steigenden TG-Konzentrationen exponentiell zunimmt. Bei Patienten mit FCS liegt aufgrund der dauerhaft stark erhöhten TG-Spiegel definitionsgemäß ein hohes Risiko für Pankreatitis vor. Das therapeutische Ziel besteht daher in einer konsequenten Senkung der TG-Konzentration und in der Vermeidung von Pankreatitiden.

Die zu bewertende Zielpopulation von Olezarsen umfasst alle erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS. Patienten mit genetisch bestätigtem FCS haben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

typischerweise ein um bis zu 360-fach erhöhtes Pankreatitis-Risiko im Vergleich zu normolipämischen Patienten.

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

Das wichtigste Ziel in der Behandlung von Patienten mit FCS besteht in der Senkung der TG-Werte, da dauerhaft erhöhte TG-Werte das Risiko für potenziell lebensbedrohliche Pankreatitiden deutlich steigern und somit zu einem bis zu dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko führen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden strikte, extrem fettarme und Kohlenhydrat-reduzierte Diäten eingesetzt, die jedoch kaum zu einer ausreichenden TG- und Symptomkontrolle führen. Klassische Lipid-senkende Interventionen wie Fibrate und Fischöl sind zudem zur Behandlung des FCS nicht oder nur bedingt geeignet, da sie ihren Effekt über einen LPL-vermittelten Abbau der TGs ausüben, welcher bei FCS jedoch nicht mehr funktional ist. Mit Volanesorsen steht seit 2019 ein Lipid-senkendes Arzneimittel zur Behandlung von FCS zusätzlich zur Diät zur Verfügung.

Olezarsen wird zusätzlich zur Diät gegeben und führt zur Reduktion der TG-Werte, indem es den LPL-abhängigen und -unabhängigen TRL-Abbau fördert. In der pivotalen Phase-3-Studie Balance wird eine statistisch signifikante Reduktion der TG-Werte im Blut, eine signifikante Reduktion von akuten Pankreatitis-Ereignissen und eine signifikante Reduktion von Hospitalisierungen durch die Behandlung mit Olezarsen gezeigt. Das Sicherheitsprofil von Olezarsen ist günstig. So werden unter Behandlung mit Olezarsen signifikant weniger schwere UE, sowie schwere und schwerwiegende UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ berichtet als unter Placebo, jeweils ergänzend zur Diät. Zudem fördert die kovalente Konjugation von Olezarsen mit einem triantennären N-Acetyl-D-Galactosamin die Aufnahme in der Leber. Somit ist die systemische Exposition mit Olezarsen vermindert, wodurch es weniger immunogen ist. Zusammengefasst deckt Olezarsen den therapeutischen Bedarf für die bislang kaum behandelbare und schwer belastende Erkrankung FCS aufgrund seiner klinisch belegten Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit und der einfachen monatlichen Anwendung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämie-syndrom (FCS)	63–126
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	Erwachsene Patienten mit FCS	beträchtlich	63–126
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	337.185,06 €
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)	Nicht zutreffend. ^b		
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
^b Bei Olezarsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen wird im Vergleich zu dem in der pivotalen randomisiert, kontrollierten Studie (RCT) Balance verwendeten Komparator Placebo dargestellt.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Tryngolza[®] entnommen. Es wurden die Abschnitte 4.1–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiet

Tryngolza[®] wird angewendet bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten Familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Olezarsen beträgt 80 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal monatlich.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis versäumt, ist Tryngolza[®] so bald wie möglich zu verabreichen. Anschließend ist die monatliche Dosierung ab dem Datum der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Olezarsen wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq oberer Normalwert [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $>$ 1–1,5 \times ULN bei beliebigem AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Olezarsen wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die subkutane Anwendung vorgesehen. Es darf nicht intramuskulär gegeben werden.

Jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Patienten und/oder Betreuungspersonen müssen eine Einweisung in die Anwendung dieses Arzneimittels entsprechend der ausführlichen Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage erhalten.

Dieses Arzneimittel soll im Bereich des Abdomens oder in die Oberschenkelvorderseite injiziert werden. Wenn eine medizinische Fachperson oder eine Betreuungsperson die Injektion verabreicht, kann auch die Rückseite des Oberarms als Injektionsstelle verwendet werden. Es darf nicht in Hautbereiche injiziert werden, an denen sich ein Hämatom befindet oder die empfindlich, gerötet oder verhärtet sind, und nicht in Narben oder geschädigte Haut. Auch der Bereich um den Nabel ist zu meiden.

Einige Patienten zeigen nach 6 Monaten möglicherweise kein Ansprechen auf die Behandlung. In solchen Fällen sollte der verschreibende Arzt je nach Einzelfall ein Absetzen von Olezarsen in Betracht ziehen.

Eine Gebrauchsanweisung zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung ist in Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Symptome wie ein diffuses Erythem und Schüttelfrost) wurden bei mit Tryngolza® behandelten Patienten gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion ist die Behandlung mit Tryngolza® umgehend abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Allgemein

Zum Zeitpunkt der Marktzulassung lagen nur wenige Sicherheitsdaten zur Anwendung von Olezarsen bei FCS-Patienten vor. Während der klinischen Entwicklung wurden zwar keine schwerwiegenden Risiken wie Thrombozytopenie, Hepatotoxizität oder Nierentoxizität festgestellt, diese Nebenwirkungen wurden jedoch bei einigen Antisense-Oligonukleotiden beobachtet und können nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Anwendung bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen

Manche Patienten mit FCS werden im Laufe der Zeit anfällig für Schwankungen der Thrombozytenzahl, die mit dem natürlichen Krankheitsverlauf und dem Fortschreiten der Erkrankung zusammenhängen. Es liegen nur wenige Daten zur Anwendung von Olezarsen bei FCS-Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 100\ 000/\text{mm}^3$ vor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 80-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien zeigen, dass Olezarsen kein Substrat oder Hemmer von Transportern ist, nicht mit stark an Plasmaprotein gebundenen Arzneimitteln interagiert und kein Hemmer oder Induktor von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen ist. Oligonukleotid-Therapeutika wie Olezarsen sind in der Regel keine Substrate von CYP-Enzymen. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Olezarsen durch Transporter, Plasmaproteinbindung oder CYP-Enzyme vermittelte Wechselwirkungen verursacht oder durch solche beeinflusst wird.

Tryngolza® kann mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln, wie z. B. Statinen und Fibraten, angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Olezarsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Tryngolza® während der Schwangerschaft vermieden werden und gebärfähige Frauen müssen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olezarsen/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden, ob Olezarsen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge hat oder welche Auswirkungen Olezarsen auf die Milchbildung bei behandelten Frauen hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Das nicht-konjugierte Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die gleiche Nukleotidsequenz, aber kein N-Acetylgalactosamin hat, wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von laktierenden Mäusen gefunden. Arzneimittel auf Oligonukleotidbasis haben in der Regel eine schlechte orale Bioverfügbarkeit. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit dieses Arzneimittels gilt es als unwahrscheinlich, dass durch die geringen Mengen in der Muttermilch bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen eine klinisch relevante Konzentration zustande kommt.

Ein Risiko für das Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist/auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen vor.

Bei Mäusen wurden keine unerwünschten Wirkungen von Olezarsen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olezarsen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten genau überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt werden.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C –8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tryngolza[®] kann in der Originalverpackung außerhalb des Kühlschranks (bei bis zu 30 °C) bis zu 6 Wochen lang aufbewahrt werden. Wird das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen verwendet, muss es verworfen werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Einzeldosis-Fertigpen soll mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus der Kühlung (2 °C–8 °C) genommen werden, damit er vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 30 °C) annehmen kann. Er darf nicht auf andere Weise (z. B. mit heißem Wasser oder in der Mikrowelle) erwärmt werden.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar aussehen und farblos bis gelb sein. Möglicherweise sind Luftblasen in der Lösung zu sehen. Dies ist normal. Falls die Lösung trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf der Inhalt des Fertigpens nicht injiziert werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie gefroren erscheint.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.