

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olezarsen (Tryngolza[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Die chemische Struktur des Antisense-Oligonukleotids Olezarsen 10

Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus des Antisense-Oligonukleotids Olezarsen 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2'-MOE	2'-O-(2-Methoxyethyl)
ASGPR	Asialoglykoproteinrezeptor
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ApoC2, <i>APOC2</i>	Apolipoprotein C2 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoC3, <i>APOC3</i>	Apolipoprotein C3 (Protein, <i>GEN</i>)
ApoA5, <i>APOA5</i>	Apolipoprotein A5 (Protein, <i>GEN</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
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
GalNAc ₃	Triantennäres N-Acetyl-D-galactosamin
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
<i>GPIHBP1</i>	Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1 (<i>GEN</i>)
HTG	Hypertriglyceridämie
<i>LMF1</i>	Lipase Maturation Factor 1 (<i>GEN</i>)
LoF	Funktionsverlustmutation (engl. <i>loss of function</i>)
LPL, <i>LPL</i>	Lipoproteinlipase (Protein, <i>GEN</i>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
mRNA	Botenribonukleinsäure (engl. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
RNase	Ribonuklease
sHTG	Schwere Hypertriglyceridämie
TG	Triglycerid
TRL	Triglycerid-reiches Lipoprotein
UTR	Untranslatierte Region
VLDL	Lipoproteine sehr niedriger Dichte (engl. <i>very low density lipoprotein</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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olezarsen
Handelsname:	Tryngolza®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20026183	EU/1/25/1969/001	80 mg Olezarsen (84 mg Olezarsen-Natrium)	1 Einzeldosis-Fertigpen (80 mg in 0,8 mL Injektionslösung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS): Ursachen, Folgen und aktuelle Behandlungsansätze

Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS) ist eine seltene, schwerwiegende, meist autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Lipidstoffwechsels [1]. Die Krankheit wird in der Regel durch biallelische homozygote, kombiniert-heterozygote, doppelt-heterozygote und in seltenen Fällen auch durch heterozygot-kodominant vorliegende Loss-of-Function (LoF)-Mutationen in Genen, die an der Chylomikronen-Lipolyse und am Triglycerid (TG)-Metabolismus der Leber beteiligt sind, verursacht [1-7]. Betroffen sind dabei oftmals die Gene *Lipoproteinlipase (LPL)*, *Glycosylphosphatidyl-inositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1 (GPIHBP1)*, *Apolipoprotein C2 (APOC2)*, *Apolipoprotein A5 (APOA5)* und *Lipase Maturation Factor 1 (LMF1)* [4-8]. In genomweiten Assoziationsstudien wurden weitere autosomal-dominante Varianten in weiteren Genen entdeckt, die über eine Erhöhung der hepatischen TG-Werte ebenfalls als ursächlich für den klinischen Phänotyp eines Chylomikronämie-Syndroms mit schwerer Hypertriglyceridämie betrachtet werden [3]. Aufgrund des Fortschritts der genanalytischen Entwicklung können in Zukunft noch weitere ursächliche Gene und Genkonstellation beim Vorliegen eines klinischen Chylomikronämie-Syndroms identifiziert werden [5].

Chylomikronen sind große, TG-reiche Lipoproteinpartikel (TRL), deren primäre Funktion im Transport von TGs aus dem Darm zu den peripheren Organen und Geweben im Körper besteht [1, 2]. Die LoF-Mutationen führen zu einer reduzierten bis vollständig unterdrückten Aktivität der LPL, ein essenzielles Enzym, welches die Hydrolyse von TRLs wie Chylomikronen und Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL) im Blutkreislauf katalysiert [1, 2, 8-10]. Die Mehrheit (> 80 %) der FCS-Patienten weisen eine Mutation im *LPL*-Gen auf [11, 12]. Die dadurch starke Beeinträchtigung der LPL bei FCS-Patienten verlangsamt die hepatische Aufnahme und Metabolisierung von TRLs und resultiert in einer Akkumulation von TRLs im Blutkreislauf [13-15]. Dies führt zu einem erhöhten Plasma-TG-Wert (> 880 mg/dL $\triangleq$ 10 mmol/L) und kann eine schwere Hypertriglyceridämie (sHTG) und Hyperchylomikronämie verursachen [8]. Zum Vergleich, der normale TG-Wert im Plasma liegt bei < 150 mg/dL ($\triangleq$ 1,7 mmol/L) [16].

Der hohe Plasma-TG-Wert bei Patienten mit FCS stellt einen kausalen Risikofaktor und einen negativen Prognosefaktor für eine der schwersten und lebensbedrohlichsten Manifestationen der Erkrankung dar: die akute Pankreatitis. Die sog. Hypertriglyceridämie-(HTG)-Pankreatitis ist mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden im Vergleich zu nicht HTG-bedingten Pankreatitiden [17, 18]. Etwa 40–76 % der FCS-Patienten berichten von mindestens einem akuten Pankreatitis-Ereignis, während bis zu 29 % im Laufe ihres Lebens mehrere solcher Ereignisse durchleben [18-22].

Die akute Pankreatitis stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die sich klinisch vor allem durch starke abdominelle Schmerzen manifestiert, mit einem hohen Risiko für Multiorganversagen und Tod einhergeht und häufig rezidiert [19]. Die Sterblichkeitsrate der HTG-bedingten Pankreatitis liegt mit 8 % über der Mortalitätsrate der nicht-HTG bedingten Pankreatitis [23]. Für Patienten stellen insbesondere die sehr starken Schmerzen, die bei akuter

Pankreatitis auftreten, eine erhebliche Belastung dar. [19, 24]. FCS-Patienten beschreiben die Ereignisse als „schrecklich“, „furchtbar“, „unerträglich“ und „Qual“ [24, 25]. In Übereinstimmung mit dem schweren Krankheitsbild erfordert eine akute Pankreatitis häufig eine Hospitalisierung, bei schweren Verläufen werden die Patienten auch intensivpflichtig [19]. In einer globalen Umfrage zur Belastung von FCS gab etwa die Hälfte der Patienten, die eine akute Pankreatitis erlebten, an, für jedes Ereignis das Krankenhaus aufsuchen zu müssen [19].

Patienten mit FCS sprechen unzureichend auf konventionelle Therapien zur TG- und Lipidsenkung wie Fibrate, Omega-3-Fettsäuren oder Statine an, da diese teilweise über eine Modulation der LPL-Funktion wirken [2, 12]. Da die LPL-Aktivität bei FCS-Patienten stark eingeschränkt oder vollständig unterdrückt ist (siehe Abbildung 2-2), können diese Präparate die TG nicht ausreichend senken [10, 12, 20]. Die langfristige Behandlung von FCS umfasst die Einhaltung einer extrem restriktiven, fettarmen und Kohlenhydrat-reduzierten Diät (< 20 g Fett/Tag), Alkoholabstinenz und die Vermeidung von Betablockern und anderen Medikamenten, die die TG-Werte erhöhen können [1, 26, 27]. Die TG-Werte können selbst bei strikter Einhaltung der Ernährungsvorgaben auf einem hohen Niveau verbleiben, was zeigt, dass die Ernährungseinschränkung allein keine ausreichende Behandlung darstellt [8, 28, 29]. Die bisher einzig zugelassene pharmakologische Therapiemöglichkeit ist Volanesorsen, ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das sich gegen das Apolipoprotein C3 (ApoC3) richtet [30].

Durch die Gabe von Volanesorsen (Waylivra®) konnten bei wöchentlicher bis zweiwöchentlicher subkutaner Injektion die TG-Werte signifikant gesenkt werden [31] und das Auftreten von Pankreatitiden verhindert werden [32], jedoch traten auch häufig Nebenwirkungen wie zum Teil schwere Thrombozytopenien, schwere Reaktionen an der Injektionsstelle und andere immunologische Reaktionen auf, so dass die Therapie abgebrochen werden musste [30, 31].

Antisense-Oligonukleotide gegen Apolipoprotein C3 (ApoC3): Eine Substanzklasse zur Behandlung des familiären Chylomikronämie-Syndroms

ASOs gegen ApoC3 stellen eine Substanzklasse zur Behandlung von erhöhten TG-Werten bei FCS-Patienten dar (z. B. Volanesorsen, Waylivra®).

ASOs sind kurze, synthetische und einzelsträngige Desoxyribonukleotide, welche gezielt die krankheitsassoziierte Botenribonukleinsäure (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) eines Zielproteins degradieren und dadurch dessen Proteinbiosynthese verhindern [33, 34]. Ihr Wirkmechanismus basiert auf der gezielten Beeinflussung der mRNA statt der Proteine, wodurch ASOs besonders für die Therapie von Proteinen geeignet sind, die auf Proteinebene nicht oder nur schwer therapeutisch adressierbar sind [35]. Je nach ihren chemischen Modifikationen können ASOs anfällig für den Abbau durch Endo- und Exonukleasen sein [36, 37]. Durch die Optimierung ihrer chemischen Struktur wurden jedoch Modifikationen entwickelt, die ihre Stabilität und Wirksamkeit erheblich verbessert haben. Dadurch sind ASOs für die Behandlung spezifischer genetisch bedingter Erkrankungen, wie FCS, gut geeignet und eröffnen vielsprechende therapeutische Möglichkeiten [34, 35, 38].

Die GalNAc₃-Konjugierung von Olezarsen ermöglicht eine gezieltere Aufnahme in die Leber

Olezarsen ist ein neues chimäres ASO und zeichnet sich durch die kovalente Konjugation mit einem triantennären N-Acetyl-D-Galactosamin (GalNAc₃) aus. Strukturell ist Olezarsen in vier Regionen aufgeteilt (siehe Abbildung 2-1) [39]. Zwei davon – die fünf Nukleotide am 5'-Ende und die fünf Nukleotide am 3'-Ende – bestehen aus 2'-O-(2-Methoxyethyl) (2'-MOE)-modifizierten Ribonukleotiden. Diese MOE-modifizierten Nukleotide verleihen eine erhöhte Affinität für die Ziel mRNA [36, 40], eine höhere Resistenz gegen Endo- und Exonukleasen (wodurch die Stabilität im Gewebe erhöht wird) [37], und ein verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zu ASOs früherer Generationen (wie Volanesorsen) [41]. Die dritte Region, der zentrale Teil des Oligonukleotids, besteht aus 10 Desoxyribonukleotiden. Dieses chimäre Design wird als MOE-Gapmer bezeichnet [36]. Durch die Beschränkung der 2'-MOE-Modifikation auf Nukleotide, die den Phosphorothioat-modifizierten Desoxyribonukleotidkern flankieren (siehe Abbildung 2-1), bleiben die vorteilhaften Eigenschaften der 2'-MOE-Modifikation erhalten, während gleichzeitig die Ribonuklease (RNase) H1-vermittelte Degradierung der mRNA gewährleistet ist. Die vierte Region besteht aus einem Cluster von GalNAc₃-Zuckern (siehe Abbildung 2-1), der über eine Phosphodiester-Bindung mit dem 5'-Ende von Olezarsen verbunden ist. Der GalNAc₃-Cluster ist ein Ligand mit hoher Affinität für den Asialoglykoproteinrezeptor (ASGPR), ein Membranrezeptor, der in erster Linie in Hepatozyten (Leberparenchymzellen) exprimiert wird [42, 43].

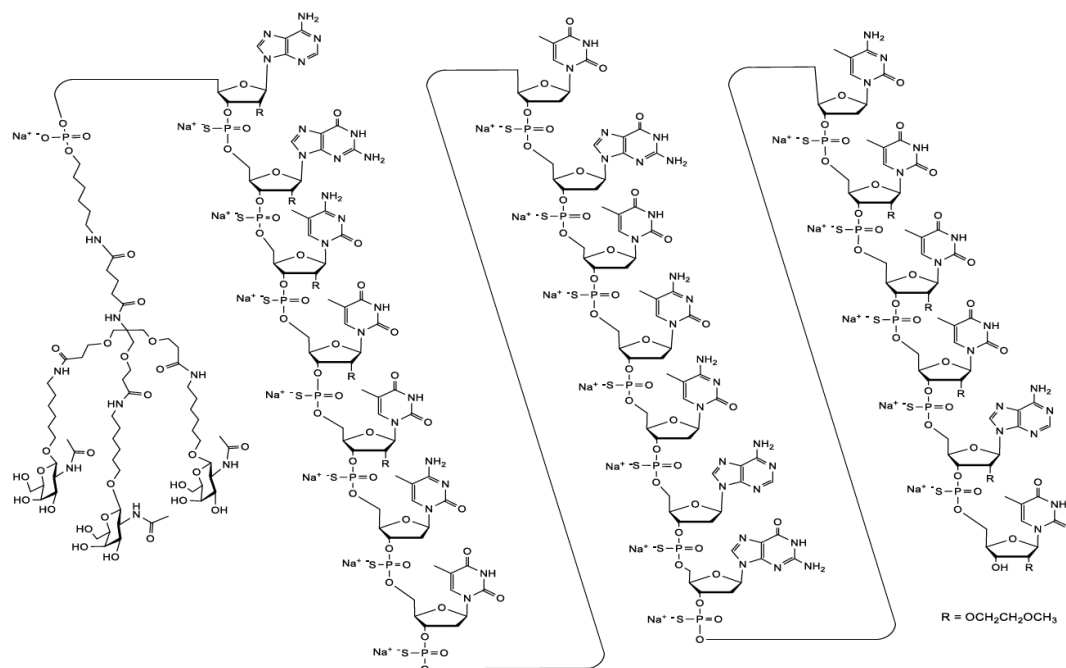


Abbildung 2-1: Die chemische Struktur des Antisense-Oligonukleotids Olezarsen

Quelle: Ionis 2024 [39]

Der Wirkmechanismus von Olezarsen

Olezarsen ist ein ASO, welches zur Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten FCS zugelassen ist [44]. Olezarsen hemmt gezielt die Proteinbiosynthese des aus 79 Aminosäureresten bestehenden Glykoproteins ApoC3, welches vorwiegend in den Hepatozyten und teils im Darm synthetisiert wird [45]. ApoC3 wird an der Oberfläche von TRLs im Blutkreislauf transportiert und spielt eine schlüsselregulatorische Rolle im TRL-Metabolismus, da es einen zentralen Inhibitor der LPL darstellt und zudem auch LPL-unabhängig den TRL-Abbau beeinflusst [46, 47].

Durch die kovalente GalNAc₃-Konjugation wird die Affinität von Olezarsen zu Hepatozyten verbessert und eine zielgerichtete Aufnahme und Wirkung des ASO in der Leber gewährleistet. Mittels rezeptorvermittelter Endozytose (vermittelt durch die hochaffine Bindung an den ASGPR) wird Olezarsen in den Hepatozyten aufgenommen (siehe Abbildung 2-2). Das ASO Olezarsen ist komplementär zu einem Bereich innerhalb der 3' untranslatierten Region (UTR) der *APOC3* mRNA und bildet im Zellkern durch komplementäre Watson-Crick-Basenpaarung ein DNA-RNA-Heteroduplex mit der *APOC3* mRNA [34, 43, 48]. Olezarsen bindet anschließend an die Endonuklease RNase H1, wodurch die *APOC3* mRNA als Bestandteil des Heteroduplex degradiert wird [34]. Dieser Wirkmechanismus hemmt die ApoC3 Proteinsynthese, sodass die inhibitorische Wirkung von ApoC3 auf die LPL-Aktivität verringert und der hepatische TRL-Abbau gefördert wird (siehe Abbildung 2-2) [34, 49, 50]. Durch die Senkung des ApoC3 Proteinspiegels wird auch die LPL-unabhängige Hemmung des TRL-Abbaus durch ApoC3 verringert [46, 47, 51-53]. TRLs können somit aus dem Blutkreislauf abgebaut werden und es kommt in Folge zu einer Reduktion der TG-Werte im Plasma (siehe Abbildung 2-2) [34, 49, 50, 54].

Basierend auf *in silico* und *in vitro* Analysen bindet Olezarsen selektiv an die *APOC3* mRNA. Darüber hinaus zeichnet sich Olezarsen durch seine hohe Wirksamkeit und ein insgesamt gutes Sicherheitsprofil aus [26, 34, 49, 50]. Ein weiterer Vorteil ist die monatliche, subkutane Anwendung, die es den Patienten ermöglicht, sich den Wirkstoff selbst via Pen zu injizieren – und das nur einmal pro Monat [26, 49, 50]. Eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenwerte ist unter Olezarsen nicht erforderlich, was zusätzlich zur Vereinfachung des Managements der Erkrankung beiträgt.

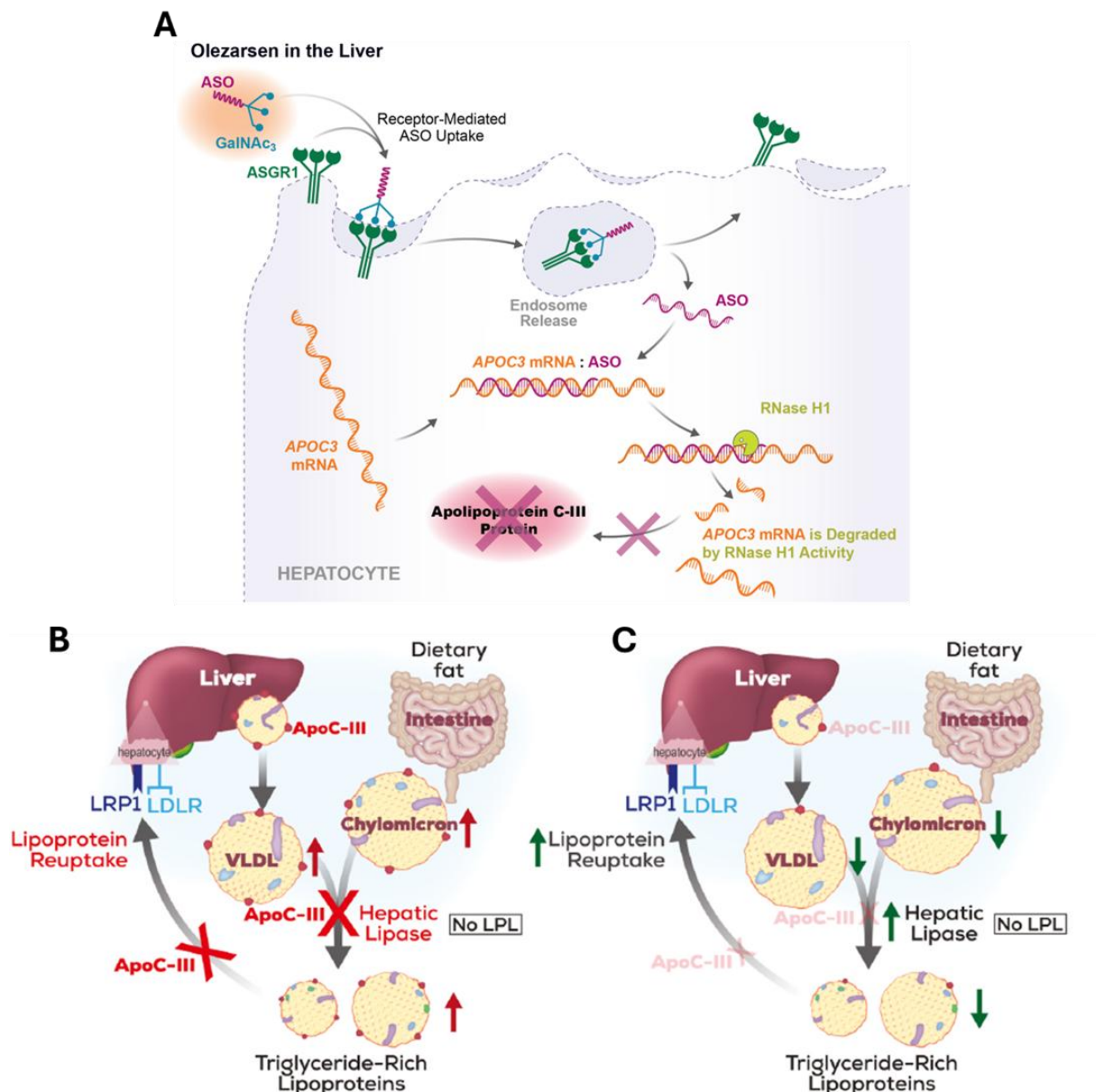


Abbildung 2-2: Der Wirkmechanismus des Antisense-Oligonukleotids Olezarsen

(A) Die kovalente Konjugation mit einem triantennären N-Acetyl-D-galactosamin (GalNAc₃) erhöht die Affinität des Antisense-Oligonukleotids (ASO) Olezarsen zum Asialoglykoproteinrezeptor (ASGPR) und fördert damit die rezeptorvermittelte Aufnahme des Wirkstoffs in die Leber. Olezarsen (pinkfarbener Einzelstrang) wirkt im Zellkern und bildet dort mit der *APOC3* Boten-Ribonukleinsäure (messenger RNA, mRNA, orangefarbener Einzelstrang), die für das Apolipoprotein C3 (ApoC3) kodiert, ein Heteroduplex. Die nachfolgend rekrutierte Ribonuklease H1 (RNase H1) degradiert dieses Heteroduplex und damit die *APOC3* mRNA, wodurch die Proteinbiosynthese (Translation) verhindert und das ApoC3 Expressionslevel sinkt. (B) Der hepatische Abbau von Triglyceriden bei unbehandelten Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) mit fehlender Lipoproteinlipase (LPL)-Aktivität. (C) Der hepatische Abbau von Triglyceriden bei FCS-Patienten mit fehlender LPL-Aktivität bei denen das ApoC3 Expressionslevel durch das ASO unterdrückt wird und der hepatische Abbau somit gefördert wird.

Quelle: modifiziert nach Brinton et al., 2025 [48]; Crooke et al., 2019 [55]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	ja	17.09.2025	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sowie zum Datum der Zulassungserteilung stammen aus der deutschen Fachinformation [56].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Angaben zum Arzneimittel und die Benennung des Anwendungsgebietes wurden den Angaben der Fachinformation entnommen [56]. Ergänzend wurde zur Informationsbeschaffung bezüglich des Wirkmechanismus von Olezarsen eine orientierende Literaturrecherche in der Medline-Datenbank durchgeführt. Informationen zum Wirkmechanismus von Olezarsen stammen aus ausgewählter Primär- und Sekundärliteratur.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Brahm, A. J., Hegele, R. A. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(6): 352-362.
2. Bashir, B., Ho, J. H., Downie, P., Hamilton, P., Ferns, G. et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome-Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. *Metabolites* 2023; 13(5): 621.
3. Dron, J. S., Dilliot, A. A., Lawson, A., McIntyre, A. D., Davis, B. D. et al. Loss-of-Function CREB3L3 Variants in Patients With Severe Hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(8): 1935-1941.
4. Kassner, U., Salewsky, B., Wühle-Demuth, M., Szijarto, I. A., Grenkowitz, T. et al. Severe hypertriglyceridemia in a patient heterozygous for a lipoprotein lipase gene allele with two novel missense variants. *European Journal of Human Genetics* 2015; 23(9): 1259-1261.
5. Javed, F., Hegele, R. A., Garg, A., Patni, N., Gaudet, D. et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology* 2025; 19(3): 382-403.
6. Perera, S. D., Hegele, R. A. Genetic variation in apolipoprotein A-V in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2024; 35(2): 66-77.
7. Tünnemann-Tarr, A., Scharnagl, H., Katzmann, J. L., Stürzebecher, P., Laufs, U. Familial chylomicronemia syndrome due to a heterozygous deletion of the chromosome 8 treated with the apoCIII inhibitor volanesorsen: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(42): e27573.
8. Moulin, P., Dufour, R., Aversa, M., Arca, M., Cefalu, A. B. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018; 275: 265-272.
9. Rioja, J., Ariza, M. J., Benitez-Toledo, M. J., Espildora-Hernandez, J., Coca-Prieto, I. et al. Role of lipoprotein lipase activity measurement in the diagnosis of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 2023; 17(2): 272-280.
10. Hegele, R. A., Berberich, A. J., Ban, M. R., Wang, J., Digenio, A. et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12(4): 920-927 e4.
11. Stroes, E., Moulin, P., Parhofer, K. G., Rebours, V., Lohr, J. M. et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017; 23: 1-7.
12. Blom, D. J., O'Dea, L., Digenio, A., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E. et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1234-1243 e5.

13. Packard, C. J., Pirillo, A., Tsimikas, S., Ference, B. A., Catapano, A. L. Exploring apolipoprotein C-III: pathophysiological and pharmacological relevance. *Cardiovasc Res* 2023; 119(18): 2843-2857.
14. Norata, G. D., Tsimikas, S., Pirillo, A., Catapano, A. L. Apolipoprotein C-III: From Pathophysiology to Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(10): 675-687.
15. Ooi, E. M., Barrett, P. H., Chan, D. C., Watts, G. F. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(10): 611-624.
16. Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-480.
17. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15(5): 415-423.
18. Belhassen, M., Van Ganse, E., Nolin, M., Berard, M., Bada, H. et al. 10-Year Comparative Follow-up of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(3): e1332-e1342.
19. Davidson, M., Stevenson, M., Hsieh, A., Ahmad, Z., Roeters van Lennep, J. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(4): 898-907 e2.
20. D'Erasmus, L., Di Costanzo, A., Cassandra, F., Minicocci, I., Polito, L. et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(12): 2531-2541.
21. Paquette, M., Bernard, S., Hegele, R. A., Baass, A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis* 2019; 283: 137-142.
22. Guay, S. P., Paquette, M., Taschereau, A., Girard, L., Desgagne, V. et al. Acute pancreatitis risk in multifactorial chylomicronemia syndrome depends on the molecular cause of severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2024; 392: 117489.
23. Nawaz, H., Koutroumpakis, E., Easler, J., Slivka, A., Whitcomb, D. C. et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(10): 1497-503.
24. Williams, K., Tickler, G., Valdivielso, P., Alonso, J., Vera-Llonch, M. et al. Symptoms and impacts of familial chylomicronemia syndrome: a qualitative study of the patient experience. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 316.
25. Sikora Kessler, A., Brown, T. M., Bratlee-Whitaker, E., Fehnel, S., Vera-Llonch, M. et al. Patient experience with familial chylomicronemia syndrome before and after olezarsen treatment: Qualitative interviews with clinical trial participants. *Journal of Clinical Lipidology* 2025; 19(5): 1243-1255.

26. Valdivielso, P., Ramirez-Bueno, A., Ewald, N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25(8): 689-694.
27. Williams, L., Wilson, D. P. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 2016; 10(3): 462-465.
28. Baass, A., Paquette, M., Bernard, S., Hegele, R. A. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med* 2020; 287(4): 340-348.
29. Gaudet, D., Stevenson, M., Komari, N., Trentin, G., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids Health Dis* 2020; 19(1): 120.
30. European Medicines Agency (EMA), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf, [Aufgerufen am: 11.03.2025]. 2019
31. Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D., Alexander, V. J., Digenio, A. et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 531-542.
32. Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Prohaska, T. A., Li, L., Geary, R. S. et al. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024; 390(5): 476-477.
33. Falko, J. M. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. *Endocr Pract* 2018; 24(8): 756-763.
34. Watts, G. F. Shooting the Messenger to Treat Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024; 390(19): 1818-1823.
35. Bennett, C. F., Baker, B. F., Pham, N., Swayze, E., Geary, R. S. Pharmacology of Antisense Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2017; 57: 81-105.
36. McKay, R. A., Miraglia, L. J., Cummins, L. L., Owens, S. R., Sasnor, H. et al. Characterization of a potent and specific class of antisense oligonucleotide inhibitor of human protein kinase C- α expression. *J Biol Chem* 1999; 274(3): 1715-1722.
37. Geary, R. S., Yu, R. Z., Watanabe, T., Henry, S. P., Hardee, G. E. et al. Pharmacokinetics of a tumor necrosis factor- α phosphorothioate 2'-O-(2-methoxyethyl) modified antisense oligonucleotide: comparison across species. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(11): 1419-1428.
38. Quemener, A. M., Bachelot, L., Forestier, A., Donnou-Fournet, E., Gilot, D. et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2020; 11(5): e1594.

39. IONIS Pharmaceuticals, Inc., Full Prescribing Information TRYNGOLZA. URL: <https://ionis.com/sites/default/files/2025-03/TRYNGOLZA-olezarsen-FPI.pdf>, [Aufgerufen am: 11.06.2025]. 2024
40. Altmann, K. H., Fabbro, D., Dean, N. M., Geiger, T., Monia, B. P. et al. Second-generation antisense oligonucleotides: structure-activity relationships and the design of improved signal-transduction inhibitors. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(3): 630-7.
41. Henry, S., Stecker, K., Brooks, D., Monteith, D., Conklin, B. et al. Chemically modified oligonucleotides exhibit decreased immune stimulation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292(2): 468-479.
42. Baenziger, J. U., Fiete, D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. *Cell* 1980; 22(2 Pt 2): 611-620.
43. Prakash, T. P., Graham, M. J., Yu, J., Carty, R., Low, A. et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. *Nucleic Acids Res* 2014; 42(13): 8796-807.
44. European Medicines Agency (EMA), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Olezarsen 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tryngolza-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 05.11.2025]. 2025
45. Ramms, B., Gordts, P. Apolipoprotein C-III in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29(3): 171-179.
46. Gaudet, D., Brisson, D., Tremblay, K., Alexander, V. J., Singleton, W. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2200-2206.
47. Giammanco, A., Spina, R., Cefalu, A. B., Averna, M. APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. *Curr Atheroscler Rep* 2023; 25(3): 67-76.
48. Brinton, E. A., Eckel, R. H., Gaudet, D., Ballantyne, C. M., Baker, B. F. et al. Familial chylomicronemia syndrome and treatments to target hepatic APOC3 mRNA. *Atherosclerosis* 2025; 403: 119114.
49. Stoes, E. S. G., Alexander, V. J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Hegele, R. A., Arca, M. et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2024; 390(19): 1781-1792.
50. Bergmark, B. A., Marston, N. A., Prohaska, T. A., Alexander, V. J., Zimmerman, A. et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2024; 390(19): 1770-1780.
51. Boren, J., Packard, C. J., Taskinen, M. R. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 474.

52. Gordts, P. L., Nock, R., Son, N. H., Ramms, B., Lew, I. et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest* 2016; 126(8): 2855-2866.
53. Taskinen, M. R., Packard, C. J., Boren, J. Emerging Evidence that ApoC-III Inhibitors Provide Novel Options to Reduce the Residual CVD. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(8): 27.
54. Alexander, V. J., Xia, S., Hurh, E., Hughes, S. G., O'Dea, L. et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J* 2019; 40(33): 2785-2796.
55. Crooke, S. T., Baker, B. F., Xia, S., Yu, R. Z., Viney, N. J. et al. Integrated Assessment of the Clinical Performance of GalNAc(3)-Conjugated 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Oligonucleotides: I. Human Volunteer Experience. *Nucleic Acid Ther* 2019; 29(1): 16-32.
56. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi) Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation Stand: 06.11.2025.