

## **„Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Olezarsen (Tryngolza<sup>®</sup>)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

### **Modul 3A**

*Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu  
einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten  
familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                 | Seite    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                              | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                               | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>                                                               | <b>8</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                        | 10       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                       | 11       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                          | 12       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....                                          | 13       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....                                                                     | 13       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 15       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                 | 15       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....                                                     | 37       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....                                                | 41       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....                                                           | 46       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                        | 48       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....                                          | 49       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....                                                                      | 50       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                           | 63       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....                                                                         | 63       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 65       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....        | 66       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....                                          | 68       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....                                                                     | 71       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....                                                                       | 72       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....                                          | 73       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....                                                                      | 74       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                   | 75       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....                                                               | 75       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....                                                                | 80       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....         | 81       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....                                                              | 82       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                         | 84       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....                                          | 84       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....                                                                      | 85       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 86       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....                                                                      | 88       |

|       |                                                                                                                                                                     |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.6   | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 89 |
| 3.6.1 | Referenzliste für Abschnitt 3.6.....                                                                                                                                | 92 |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Liste der am häufigsten betroffenen Gene bei FCS.....                                                                                                                                                | 17           |
| Tabelle 3-2: HTG-assoziiertes Risiko für akute Pankreatitis.....                                                                                                                                                  | 22           |
| Tabelle 3-3: Diagnostisches Scoring bei Verdacht auf FCS.....                                                                                                                                                     | 32           |
| Tabelle 3-4: Studien und Übersichtsarbeiten zu Prävalenzraten von FCS.....                                                                                                                                        | 44           |
| Tabelle 3-5: Zur Schätzung der Prävalenz herangezogene Daten.....                                                                                                                                                 | 45           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....                                                                                                                                                  | 46           |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                       | 48           |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....                                                                                                   | 64           |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....                                                                                                    | 65           |
| Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                                                                                                | 66           |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....                                     | 68           |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....                                                                                                                                      | 69           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....                                            | 70           |
| Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                                                       | 71           |
| Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Risikominimierenden Maßnahmen.....                                                                                                                                              | 82           |
| Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....                                                     | 86           |
| Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... | 91           |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 3-1: Pankreatitis-Risiko in Abhängigkeit von der Höhe der TG-Werte.....                                                                 | 15           |
| Abbildung 3-2: Höhe der TG-Werte und das damit verbundene Mortalitätsrisiko sowie<br>Risiko für Diabetes, chronische und akute Pankreatitis. .... | 21           |
| Abbildung 3-3: Klinische Ereignisse je TG-Wert-Kategorie bei Patienten mit akuter<br>Pankreatitis.....                                            | 25           |
| Abbildung 3-4: Häufigkeit und Schwere der körperlichen Symptome bei Patienten mit<br>FCS.....                                                     | 27           |
| Abbildung 3-5: Häufigkeit und Schwere der kognitiven Symptome bei Patienten mit FCS...                                                            | 28           |
| Abbildung 3-6: Arzt-/Krankenhausbesuche von FCS-Patienten .....                                                                                   | 29           |
| Abbildung 3-7: Häufigkeit und Schwere der psychischen Belastungen bei Patienten mit<br>FCS.....                                                   | 30           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>        | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AM-RL                   | Arzneimittel-Richtlinie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A/F/W                   | Angst/Furcht/Sorge (engl. <i>anxiety/fear/worry</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| AM-NutzenV              | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ApoA5, <i>APOA5</i>     | Apolipoprotein A5 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ApoC2, <i>APOC2</i>     | Apolipoprotein C2 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ApoC3, <i>APOC3</i>     | Apolipoprotein C3 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ApU                     | Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ASO                     | Antisense-Oligonukleotid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AST                     | Aspartataminotransferase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| AVP                     | Apothekenverkaufspreis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| BMG                     | Bundesministerium für Gesundheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| BSC                     | Best Supportive Care                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| COMP                    | Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (engl. <i>committee for orphan medicinal products</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CREB3L3, <i>CREB3L3</i> | CAMP Responsive Element Binding Protein 3 Like 3 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CYP                     | Cytochrom-P450                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| EAS                     | European Atherosclerosis Society                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| EBM                     | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| eGFR                    | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EMA                     | Europäischen Arzneimittel-Agentur (engl. <i>european medicines agency</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EPAR                    | European Public Assessment Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ESC                     | European Society of Cardiology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| EU                      | Europäische Union                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EU-Dossier              | Europäische Dossiers 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. |

| Abkürzung                      | Bedeutung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FCS                            | Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| FDA                            | Food and Drug Administration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| GalNAc                         | N-Acetyl-D-Galactosamin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| G-BA                           | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GCLR, <i>GCKR</i>              | Glucokinase regulierendes Protein (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GPD1, <i>GPD1</i>              | Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| GPI-HBP1, <i>GPIHBP1</i>       | Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HDL                            | Lipoproteine hoher Dichte (engl. <i>high density lipoprotein</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| HLP                            | Hyperlipoproteinämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| HR                             | Hazard Ratio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HTG                            | Hypertriglyceridämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ICD-10                         | Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IQWiG                          | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IU                             | Internationale Einheit (engl. <i>international unit</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KI                             | Konfidenzintervall                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| LDL                            | Lipoproteine niedriger Dichte (engl. <i>low density lipoprotein</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LMF1, <i>LMF1</i>              | Lipase Maturation Faktor 1 (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| LoF                            | Funktionsverlustmutation (engl. <i>loss of function</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| LPFV                           | Last patient first visit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| LPI                            | Last Patient in                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| LPL, <i>LPL</i>                | Lipoproteinlipase (Protein, <i>GEN</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| LPLD                           | Lipoproteinlipase-Defizienz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| MAH                            | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (engl. <i>market authorization holder</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| MCS                            | Multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Abkürzung                 | Bedeutung                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MCT                       | Mittelkettige Triglyceride (engl. <i>medium chain triglycerides</i> )                                                                                                               |
| mg/dL                     | Milligramm pro Deziliter                                                                                                                                                            |
| mmol/L                    | Millimol pro Liter                                                                                                                                                                  |
| MwSt                      | Mehrwertsteuer                                                                                                                                                                      |
| NA                        | Nicht verfügbar (engl. <i>not available</i> )                                                                                                                                       |
| NAFCS                     | North American FCS-Score                                                                                                                                                            |
| NICE                      | National Institute for Health and Care Excellence                                                                                                                                   |
| NIHR                      | National Institute for Health Research                                                                                                                                              |
| NORD                      | National Organization for Rare Disorders                                                                                                                                            |
| PL                        | Beipackzettel (engl. <i>package leaflet</i> )                                                                                                                                       |
| PSUR                      | Periodic Safety Update Report                                                                                                                                                       |
| PZN                       | Pharmazentralnummer                                                                                                                                                                 |
| RMP                       | Risikomanagement-Plan                                                                                                                                                               |
| SGB V                     | Fünftes Sozialgesetzbuch                                                                                                                                                            |
| SmPC                      | Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels (engl. <i>summary of product characteristics</i> )                                                                                      |
| sHTG                      | Schwere Hypertriglyceridämie                                                                                                                                                        |
| TG                        | Triglyceride                                                                                                                                                                        |
| TRL                       | Triglycerid-reiche Lipoproteine                                                                                                                                                     |
| UK                        | Vereinigtes Königreich (engl. <i>United Kingdom</i> )                                                                                                                               |
| ULN                       | Oberer Normalwert (engl. <i>upper limit of normal</i> )                                                                                                                             |
| USA                       | Vereinigte Staaten von Amerika (engl. <i>United States of America</i> )                                                                                                             |
| VerfO                     | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses                                                                                                                                 |
| 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 |
| VLDL                      | Lipoproteine sehr niedriger Dichte (engl. <i>very low density lipoprotein</i> )                                                                                                     |
| zVT                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                                                                                      |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Olezarsen (Tryngolza®) ist angezeigt zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ [1]. Olezarsen gehört zur Gruppe der Lipid-modifizierenden Arzneimittel [2]. Vor dem Hintergrund der Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von lipidsenkenden Arzneimitteln u. a. für Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis zulässig [3]. Aktuell wird die Änderung der Anlage III Nr. 35 der AM-RL dahingehend überarbeitet, dass die Verordnung für Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zulässig ist [4, 5]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) begründet die Änderung der AM-RL damit, dass „[...] der Zusatz „und einem hohen Risiko für Pankreatitis“ [...] entbehrlich ist, da ein genetisch bestätigtes familiäres Chylomikronämie-Syndrom in der Regel mit einem hohen Risiko für Pankreatitis einhergeht“ [4]. Dies bestätigt, dass das Pankreatitis-Risiko bei FCS-Patienten krankheitsbedingt ist und damit definitionsgemäß bei allen FCS-Patienten vorliegt. Anzumerken ist, dass prinzipiell alle Patienten mit genetisch bestätigtem FCS auch ein hohes Pankreatitis-Risiko aufweisen. Charakteristisch für das genetisch bestätigte FCS sind dauerhaft stark erhöhte Nüchtern-Triglycerid (TG)-Werte im Blut von  $> 880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10 \text{ mmol/L}$ ) [6]. Laut der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) besteht ab TG-Werten von  $> 880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10 \text{ mmol/L}$ ) ein klinisch signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis – insbesondere bei Vorliegen eines FCS [7].

Olezarsen wurde mit dem Beschluss vom 21. August 2024 für das Anwendungsgebiet „Behandlung des familiären Chylomikronämie-Syndroms“ als Arzneimittel für seltene Leiden

ausgewiesen und unter der Nummer EU/3/24/2973 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen [8]. Die Europäische Kommission bestätigte den Orphan Drug Status mit der Zulassung am 17. September 2025 [1, 9]. 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 [10]. 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) [10]. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien bestimmt. Die Nutzenbewertung von Olezarsen in der oben genannten Indikation erfolgt auf Grundlage der Phase 3 Studie Balance (ISIS 678354-CS3), in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Olezarsen bei Erwachsenen mit genetisch bestätigtem FCS untersucht wurde [11]. In der Balance Studie erhielten die Studienteilnehmer entweder Olezarsen in den Dosierungen 50 mg oder 80 mg oder Placebo ergänzend zu ihrer individuellen Diät (Best Supportive Care [BSC]) [11, 12]. Die Balance Studie hat Patienten mit genetisch bestätigtem FCS, die ein hohes Pankreatitis-Risiko aufweisen, eingeschlossen und entspricht somit den Vorgaben der AM-RL Anlage III Nr. 35.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Olezarsen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [9]. Folglich ist keine Bestimmung der zVT erforderlich und der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt [10].

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Anwendungsgebiet von Olezarsen wurde der aktuellen Fachinformation mit Stand vom 11. November 2025 entnommen [1].

Informationen zum Status als Arzneimittel für seltene Leiden stammen aus dem Zulassungsprozess der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [2, 8, 9]. Die allgemeinen Angaben zur Erteilung einer Orphan Designation und den sich daraus ergebenden Bedingungen für die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA wurden der entsprechenden europäischen Verordnung [13] bzw. dem § 35a SGB V entnommen [10].

Dokumente der Behörden (G-BA, EMA, Bundesministerium der Justiz) wurden von offiziellen Online-Quellen bezogen.

Um die zusätzliche Literatur zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.*

1. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation. Stand: 06.11.2025.
2. European Medicines Agency (EMA), Summary of opinion (initial authorisation) - Trygonzola (olezarsen). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tryngolza\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tryngolza_en.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie/(AM-RL), Stand: 9. Oktober 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1036/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen\\_2025-10-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1036/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-10-09.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11949/2025-10-07\\_AM-RL-III\\_SNV\\_Nr-35-Lipidsenker\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11949/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7463/2025-10-07\\_AM-RL-III\\_SNV\\_Nr-35-Lipidsenker.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7463/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
6. Moulin, P., Dufour, R., Aversa, M., Arca, M., Cefalù, 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.
7. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111-188.
8. Europäische Kommission, Durchführungsbeschluss der Kommission vom 21.8.2024 über die Ausweisung des Arzneimittels "Olezarsen-Natrium" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2973.htm>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
9. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Orphan Maintenance Assessment Report - Tryngolza (olezarsen sodium) - Treatment of familial chylomicronemia syndrome - EU/3/24/2973. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
10. Bundesministerium der Justiz (BMJ), Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 9 des Gesetzes vom 30. September 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 231) geändert worden ist. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
11. Stroes, 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.
12. Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). Study ISIS 678354-CS3. Clinical Study Report (CSR). 2024.
13. Europäisches Parlament und Rat, Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2019

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

##### 3.2.1.1 Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS): Zusammenfassung der Pathogenese und klinischen Bedeutung

Das FCS ist eine seltene, meist autosomal-rezessiv vererbte, genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung, bei der es zu stark erhöhten TG-Werten (Hypertriglyceridämie [HTG]) im Plasma der Patienten kommt [1]. Prinzipiell sind alle Patienten mit FCS aufgrund ihrer schweren HTG (sHTG) einem hohen bis extrem hohen Pankreatitis-Risiko ausgesetzt (Abbildung 3-1).

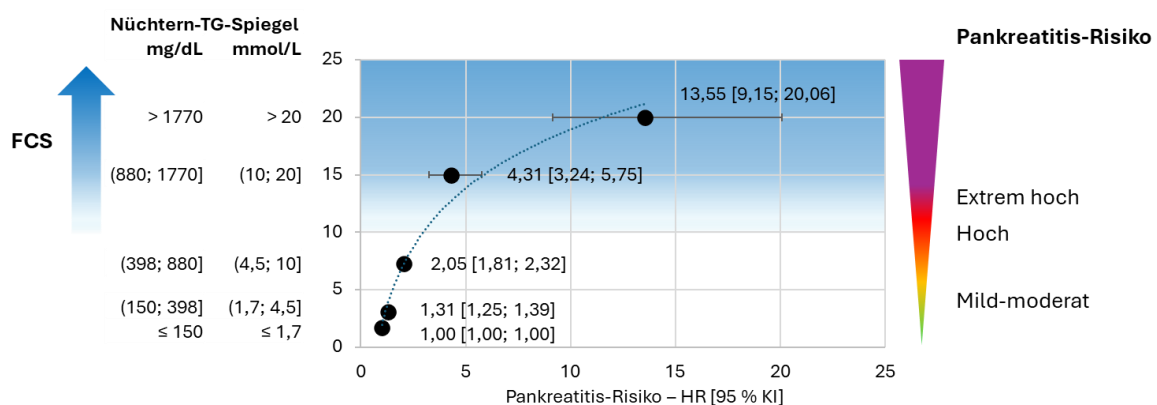


Abbildung 3-1: Pankreatitis-Risiko in Abhängigkeit von der Höhe der TG-Werte.

Zur Darstellung der Daten wurden die Mittelwerte der angegebenen Spannen als Wert der y-Achse verwendet. Es werden die Ergebnisse der Analyse mit Multivariablen-Adjustierung dargestellt.

Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; TG = Triglycerid

Quelle: Eigene Darstellung gemäß den Daten von Patel et al., 2022 [2], ergänzt um die Pankreatitis-Risikoeinschätzung gemäß Tabelle 3-2 und dem FCS-Diagnosekriterium > 880 mg/dL ( $\geq 10$  mmol/L) gemäß Moulin et al., 2018 [3]

Das FCS 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 [1, 4, 5]. Die LPL ist entscheidend für den Abbau von Chylomikronen – großen, TG-reichen Lipoproteinpartikeln, die nach der Nahrungsaufnahme TGs vom Darm zu peripheren Geweben transportieren. Bei FCS ist dieser Abbau gestört, wodurch Chylomikronen im Blut auch nach 12–14 Stunden Nahrungskarenz persistieren – ein zentrales diagnostisches Merkmal der Erkrankung [1]. Diese Pathophysiologie entspricht der Fredrickson-Klassifikation Typ I (Synonyme: Typ-1-Hyperlipoproteinämie [HLP]; familiäre HPL), bei der eine massive Anreicherung von Chylomikronen im Vordergrund steht [1, 6, 7].

Die Folge des gestörten Abbaus von Chylomikronen ist eine massive Anreicherung von TG-reichen Lipoproteinen (TRL) im Plasma, was wiederum zu einer HTG führt [1]. Die Schwere der HTG wird anhand der TG-Werte klassifiziert (Abbildung 3-1). Historisch bedingt werden zur Quantifizierung der TG-Werte im Blut sowohl die Einheiten mmol/L als auch mg/dL verwendet; daher werden im Folgenden beide Einheiten angegeben. Internationale Leitlinien (EAS, Canadian Cardiovascular Society, American College of Cardiology & American Heart Association) definieren eine sHTG als einen Nüchtern-TG-Wert  $\geq 500$  mg/dL ( $\triangleq 5,7$  mmol/L) [8-10]. Zur klinischen Verdachtsdiagnose auf FCS werden Nüchtern-TG-Werte von  $\geq 880$  mg/dL ( $\triangleq 10$  mmol/L) an mindestens drei konsekutiven Bestimmungen im Abstand von mindestens einem Monat vorausgesetzt [3]. Daher weisen alle FCS-Patienten bei Diagnose eine sHTG auf.

Die ausgeprägte HTG stellt einen kausalen Risikofaktor und negativen Prognosefaktor für akute und rezidivierende Pankreatitiden dar, sowie für damit assoziierte Komplikationen in Form von Organfolgeschäden (u. a. Diabetes mellitus, Pankreasinsuffizienz) und einer erhöhten Mortalität [11]. Bei Patienten mit TG-Werten  $> 880$  mg/dL ( $\triangleq 10$  mmol/L) besteht ein hohes Risiko für eine Pankreatitis [8, 12] (Abbildung 3-1), das mit steigenden TG-Werten exponentiell zunimmt [2]. Ab Werten von  $\geq 1.000$  mg/dL ( $\triangleq 11,2$  mmol/L) gilt das Risiko für eine akute Pankreatitis als extrem hoch [2, 13-17]. Bei Patienten mit FCS liegt aufgrund der dauerhaft stark erhöhten TG-Werte definitionsgemäß ein hohes Risiko für Pankreatitis vor [17]. Das therapeutische Ziel besteht daher in einer konsequenten Senkung der TG-Werte und in der Vermeidung von Pankreatitiden [15].

### 3.2.1.2 Ätiologie

#### *Genetische Ursache*

Ursache des FCS sind Funktionsverlustmutationen (Loss-of-function [LoF]) in Genen, die an der Chylomikronen-Lipolyse und am TG-Metabolismus beteiligt sind (Tabelle 3-1) [1, 4, 5]. Die pathogenen Genvarianten können entweder homozygot, kombiniert heterozygot, doppelt-heterozygot und in seltenen Fällen auch nur heterozygot vorliegen, sind vorwiegend autosomal rezessiv und in wenigen Fällen heterozygot-kodominant [1, 18-23]. Es bestehen keine geschlechts- oder altersspezifischen Unterschiede in der Ausprägung [24].

Tabelle 3-1: Liste der am häufigsten betroffenen Gene bei FCS.

| Gen<br>(Genprodukt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Homozygote<br>Prävalenz  | Funktion des<br>Genprodukts                                                                        | Klinische<br>Eigenschaften                                                 | Molekulare<br>Eigenschaften                             | % der<br>monogen.<br>Varianten |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>LPL</i><br>(LPL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ~1 pro 1<br>Million [25] | Hydrolyse von<br>Triglyceriden &<br>periphere Aufnahme<br>von freien Fettsäuren                    | Schwere<br>Chylomikronämie<br>im Säuglingsalter<br>oder in der<br>Kindheit | Stark<br>reduzierte<br>oder fehlende<br>LPL-Aktivität   | > 80 %                         |
| <i>APOC2</i><br>(ApoC2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10 Familien<br>berichtet | Erforderlicher<br>Kofaktor der LPL                                                                 | Schwere<br>Chylomikronämie<br>in der Kindheit<br>oder Jugend               | Abwesendes<br>oder nicht-<br>funktionsfähig<br>es ApoC2 | ~ 5–10 %                       |
| <i>GPIHBP1</i><br>(GPI-HBP1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10 Familien<br>berichtet | Stabilisiert die<br>Bindung von Chylo-<br>mikronen in der Nähe<br>der LPL; unterstützt<br>Lipolyse | Chylomikronämie<br>im späten<br>Erwachsenenalter                           | Fehlendes<br>oder defektes<br>GPI-HBP1                  | ~ 2–5 %                        |
| <i>APOA5</i><br>(ApoA5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3 Familien<br>berichtet  | Verstärker der LPL-<br>Aktivität                                                                   | Chylomikronämie<br>im späten<br>Erwachsenenalter                           | Fehlendes<br>oder defektes<br>ApoA5                     | ~ 2–5 %                        |
| <i>LMF1</i><br>(LMF1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 Familien<br>berichtet  | Chaperon-Molekül<br>erforderlich für die<br>korrekte LPL-Faltung<br>und/oder Expression            | Chylomikronämie<br>im späten<br>Erwachsenenalter                           | Fehlendes<br>oder defektes<br>LMF1                      | ~ 1–2 %                        |
| Abkürzungen: APOA5 = Apolipoprotein A-5; APOC2 = Apolipoprotein C-2;<br>GPI-HBP1 = Glycosylphosphatidylinositol-verankertes High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1;<br>LMF1 = Lipase-Reifungsfaktor 1; LPL = Lipoproteinlipase<br>Quelle: modifiziert von Brahm & Hegele, 2015 [1]; Hegele et al., 2018 [26]; Hegele et al., 2020 [27] |                          |                                                                                                    |                                                                            |                                                         |                                |

Am häufigsten betroffen ist das *LPL*-Gen. Etwa 80–90 % der FCS-Patienten weisen eine stark eingeschränkte oder fehlende LPL-Aktivität auf. Mehr als 80 % der genetisch bestätigten FCS-Fälle lassen sich auf Mutationen im *LPL*-Gen zurückführen (Tabelle 3-1) [1, 26, 27]; daher wurde diese Erkrankung früher auch als LPL-Defizienz (LPLD) bezeichnet [18]. Die LPL ist entscheidend für den Abbau von Chylomikronen, da sie die Hydrolyse von TGs und die Aufnahme von TGs im peripheren Gewebe katalysiert [1]. Ein Verlust der LPL-Aktivität führt somit unmittelbar zu einer Ansammlung von Chylomikronen im Plasma, auch Chylomikronämie genannt, und zu einer HTG [1].

Weitere Gene, die beim FCS mutiert sein können, kodieren für essenzielle Co-Faktoren der LPL. Zu den betroffenen Co-Faktoren gehören unter anderem das Glycosylphosphatidylinositol-verankerte High-Density-Lipoprotein-bindendes Protein 1 (*GPIHBP1*), Apolipoprotein C2 (*APOC2*), Apolipoprotein A5 (*APOA5*) und Lipase Maturation Faktor 1 (*LMF1*) (Tabelle 3-1) [1]. Durch einen Verlust der Co-Faktoren kommt es ebenfalls zu einer Verringerung der LPL-Aktivität und zu einem Chylomikronämie-Syndrom und sHTG [1].

Die Häufigkeitsangaben zur genetischen Verteilung aus Tabelle 3-1 basieren auf der Annahme von Brahm und Hegele aus dem Jahr 2015, wonach Mutationen in den fünf kanonischen Genen

*LPL*, *GPIHBP1*, *APOC2*, *APOA5* und *LMF1* sämtliche FCS-Fälle erklären [1]. Gemäß neuesten Forschungsergebnissen gibt es jedoch auch seltene Fälle mit biallelischen LoF-Mutationen im *Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1 (GPDI)* Gen, die zu einem FCS führen können [4]. Auch können bestimmte pathogene Varianten im *LPL*- und *APOA5*-Gen in heterozygoter Form ein FCS verursachen und weisen damit ein autosomal-kodominantes Vererbungsmuster auf [21, 23, 28, 29]. Im Rahmen neuer genomweiter Assoziationsstudien wurden noch weitere, autosomal-dominant vererbte Varianten, z. B. im *CAMP Responsive Element Binding Protein 3 Like 3 (CREB3L3)* und *Glucokinase regulierendes Protein (GCKR)*-Gen, identifiziert. Diese führen über eine gesteigerte hepatische TG-Produktion ebenfalls zu einer sHTG [5].

Mit dem Fortschritt in der genetischen Diagnostik ist zu erwarten, dass künftig zusätzliche ursächliche Gene sowie komplexe und kumulative genetische Konstellationen im Zusammenhang mit dem klinischen Bild eines Chylomikronämie-Syndroms identifiziert werden [20]. Es ist somit davon auszugehen, dass es sich bei den Angaben in Tabelle 3-1 nicht um eine abschließende Liste handelt.

### ***Erhöhte TG-Werte als kausaler Faktor der Symptomatik***

Aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften können Fette oder fettähnliche Stoffe, wie Cholesterol und TGs, innerhalb des Körpers nur in Assoziation mit Proteinen in Form von Lipoproteinen transportiert werden [30]. Verschiedene Arten von Lipoproteinen nehmen dabei verschiedene Funktionen ein. Beispiele beinhalten [30]:

- Chylomikronen transportieren TGs vom Darm zum peripheren Gewebe und der Leber.
- Lipoproteine sehr niedriger Dichte (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL) werden in der Leber synthetisiert, um endogene TGs zu den peripheren Geweben zu transportieren.
- Lipoproteine niedriger Dichte (*Low Density Lipoprotein*, LDL) transportieren das sich in Zirkulation befindende Cholesterol.
- Lipoproteine hoher Dichte (*High Density Lipoprotein*, HDL) transportieren überschüssiges Cholesterol zum Abbau zurück zur Leber.

Der genetisch bedingte Funktions- bzw. Aktivitätsverlust der LPL bei FCS führt zu einer ausgeprägten Störung des TG-Abbaus. Vor allem Chylomikronen können nicht adäquat hydrolysiert werden, was zu einer Persistenz der Chylomikronen im Blut auch nach 12–14 Stunden Nahrungskarenz (Chylomikronämie) führt [1, 3, 18, 31]. Andere Lipoproteinarten (VLDL, LDL, HDL) sind bei FCS hingegen reduziert [1]. Diese Pathophysiologie entspricht der HLP Typ I Klassifikation nach Frederickson, bei der eine massive Anreicherung von Chylomikronen aufgrund eines LPL-Defekts im Vordergrund steht [1, 6, 7].

Da die Chylomikronen TGs enthalten [30], führt eine Chylomikronämie zu erhöhten Plasma-TG-Werten [1]. Basierend auf nordamerikanischen Untersuchungen liegt in der Normalbevölkerung der mittlere Plasma-TG-Wert abhängig vom Alter und Geschlecht zwischen ca. 55–65 mg/dL ( $\triangleq$  0,63–0,68 mmol/L) für Kinder und bis zu 150 mg/ml ( $\triangleq$  1,5 mmol/L) für Erwachsene [32–34]. Ab einem Wert von 150 mg/dL ( $\triangleq$  1,69 mmol/L) gilt der TG-Wert als erhöht, wobei bei Werten zwischen 150–400 mg/dl ( $\triangleq$  1,69–4,52 mmol/L) von einer moderaten Erhöhung und bei Werten  $> 400$  mg/dL ( $\triangleq$  4,52 mmol/L) von einer starken Erhöhung ausgegangen wird [35, 36]. Bei Patienten mit FCS werden regelhaft stark erhöhte TG-Werte festgestellt. [8–10]. So werden allein zur klinischen Verdachtsdiagnose auf FCS bereits TG-Werte  $\geq 880$  mg/dL ( $\triangleq$  10 mmol/L) an mindestens drei konsekutiven Bestimmungen im Abstand von mindestens einem Monat vorausgesetzt [3]. Tatsächlich liegen die TG-Werte bei Patienten mit FCS in den meisten Fällen deutlich über dem Schwellenwert von 880 mg/dL ( $\triangleq$  10 mmol/L) (vgl. Abbildung 3-1). In einer Analyse genetisch bestätigter FCS-Patienten wurden Spannen zwischen 865,5–3.911,5 mg/dL ( $\triangleq$  9,78–44,2 mmol/L) festgestellt [37]. In klinischen Studien wurden zudem zu Baseline Mittelwerte zwischen 2.152–2.684 mg/dL ( $\triangleq$  24,32–30,33 mmol/L) berichtet [38–40].

Die Ansammlung von Chylomikronen und TGs im Plasma stellen den kausalen Faktor der Symptomatik bei Patienten mit FCS dar. 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 [41]. Die dadurch verringerte Sauerstoffversorgung der betroffenen Gewebe kann zu einer Ischämie und einer anschließenden metabolischen Azidose führen [41], da sich das betroffene Gewebe aufgrund des Sauerstoffmangels auf eine anaerobe Energieerzeugung mit Laktat-Produktion umstellt [42].

Insbesondere davon betroffen ist bei Patienten mit HTG das Pankreasgewebe. Durch die Azidose bedingt kann es zu einer verfrühten Aktivierung von Trypsinogen kommen, was eine Selbstzersetzung des Pankreas (Autodigestion) zur Folge hat [41]. Dies kann zudem dadurch verstärkt werden, dass die pankreatische Lipase zur Freisetzung der TGs aus den Chylomikronen führen kann [41, 43]. Es wird davon ausgegangen, dass die freien Fettsäuren proinflammatorisch wirken können, da sie die Bildung freier Radikale begünstigen, und somit das Pankreasgewebe schädigen [41, 43]. Des Weiteren könnte es durch die freien Fettsäuren selbst zu einer chemischen Reizung des Gewebes kommen [41, 43]. Eine Pankreatitis aufgrund der sHTG stellt bei Patienten mit FCS dadurch 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 und Maldigestion [1, 3, 43, 44].

Weitere Symptome, welche durch die Chylomikronämie und sHTG ausgelöst werden können, sind durch die Ablagerung der Chylomikronen in den Geweben bedingt. So können die Leber (z. B. nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Hepatomegalie) [1, 45, 46] und die Milz (Splenomegalie) [1, 46] betroffen sein. Auch zerebrale Durchblutungsstörungen und Fatigue

sind durch die chronisch erhöhten TG-Werte begünstigt [47]. Zudem kann es zu einer Ablagerung der TGs in der Haut (eruptive Xanthome) und an den Gefäßen der Retina (Lipemia retinalis) kommen [1, 48]. Bei der Blutentnahme kommt es zu einer milchigen Trübung des Blutes. Stellt man das Blutröhrchen über Nacht in den Kühlschrank, bildet sich oben eine rahmiger Überstand, der Chylomikronen enthält (sog. Kühlschrank-Test) [1, 48].

Die Prävention der akuten Pankreatitis über eine Senkung der stark erhöhten TG-Werte stellt eines der wichtigsten Therapieziele bei FCS dar. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die Patienten eine strenge, extrem fettarme und kohlenhydrat-reduzierte Ernährung mit absoluter Alkoholkarenz einhalten [1, 49-51]. Klassische Lipid-senkende Interventionen wie Fibrate und Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren sind dabei zur Behandlung des FCS nicht oder nur bedingt geeignet, da sie ihren Effekt über einen LPL-vermittelten Abbau der TGs ausüben und die LPL-Aktivität bei FCS jedoch nicht mehr funktional ist [3].

### ***TG-Wert als Risiko-Indikator für schwerwiegende Folgeerkrankungen***

Die chronisch erhöhten TG-Werte sind mit einem erheblichen Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen verbunden. Eine groß angelegte Kohortenstudie aus England ( $n > 1,5$  Mio.), die elektronische Gesundheitsdaten aus den Jahren 1997–2016 analysierte, zeigte eine klare Risikoerhöhung für klinische Endpunkte wie akuter und chronischer Pankreatitis, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt und Gesamtmortalität mit steigenden Nüchtern-TG-Werten [2]. Dargestellt in Abbildung 3-2 sind die relativen Risiken (Hazard Ratios [HR]) für verschiedene klinische Endpunkte in Abhängigkeit vom Nüchtern-TG-Wert. Insgesamt zeigt die Studie, dass hohe TG-Werte, wie sie bei FCS auftreten, mit einem erheblichen Risiko für metabolische und pankreatische Erkrankungen sowie für eine erhöhte Sterblichkeit verbunden sind [2].

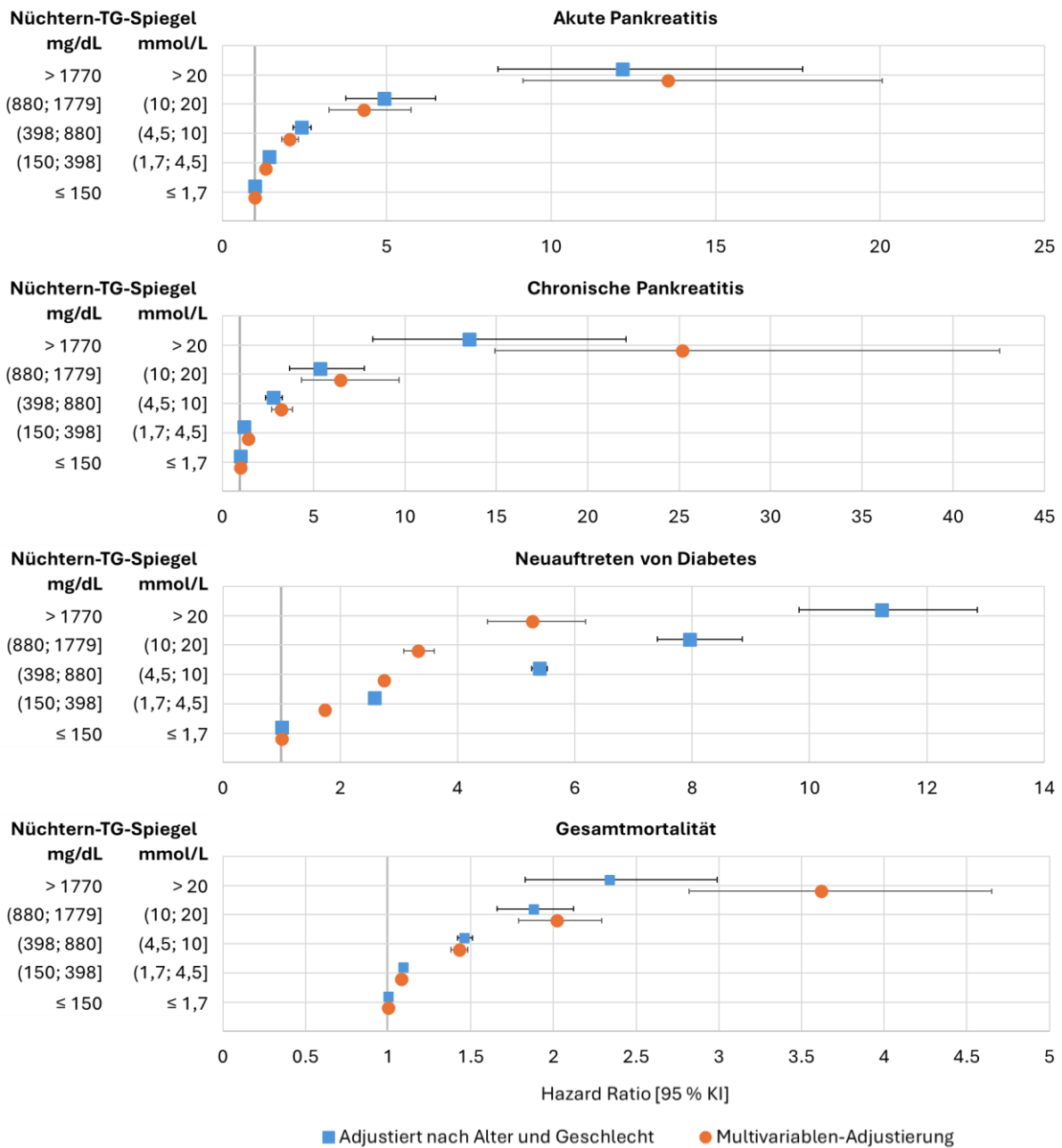


Abbildung 3-2: Höhe der TG-Werte und das damit verbundene Mortalitätsrisiko sowie Risiko für Diabetes, chronische und akute Pankreatitis.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; TG = Triglycerid

Quelle: modifiziert nach Patel et al., 2022 [2]

### Risiko einer Pankreatitis

Das Risiko einer akuten Pankreatitis steigt exponentiell mit steigendem TG-Werten (Abbildung 3-2) [2]. Bereits bei TG-Werten von 400–880 mg/dL ( $\hat{=}$  4,5–10 mmol/L) war das Risiko einer akuten Pankreatitis im Vergleich zur normolipämischen Referenzgruppe ( $< 150$  mg/dL  $\hat{=}$  1,7 mmol/L) um das 2-fache erhöht (mit Multivariablen-Adjustierung: HR: 2,05; 95 % Konfidenzintervall [KI]: [1,81; 2,32]) [2]. Bei TG-Werten von 880–1.771 mg/dL ( $\hat{=}$  10–

20 mmol/L) war das Risiko um das 4,3-fache erhöht (HR: 4,31; 95 % KI: [3,24; 5,75]) und bei extrem erhöhten TG-Werten  $> 1.771$  mg/dL ( $\triangleq 20$  mmol/L) um das 13,6-Fache (HR: 13,55; 95 % KI: [9,15; 20,06]) [2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich ebenfalls für das Risiko einer chronischen Pankreatitis (Abbildung 3-2) [2].

Eine dänische prospektive Kohortenstudie mit über 116.000 Teilnehmern bestätigte diese Befunde: Bereits moderat erhöhte TG-Werte  $> 177$  mg/dL ( $\triangleq 2$  mmol/L) waren mit einem signifikant erhöhten Risiko für Pankreatitis assoziiert [36, 52, 53]. Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls in einer retrospektiven Kohortenstudie von 2.446.128 Patienten einer spanischen Gesundheitsdatenbank berichtet [54]. Insbesondere bei TG-Werten  $> 880$  mg/dL ( $\triangleq 10$  mmol/L) war das Risiko einer Pankreatitis um ein Vielfaches erhöht (HR: 6,34; 95 % KI: [5,23; 7,69]) [54]. Eine weitere Analyse nimmt an, dass das Pankreatitis-Risiko mit jedem Anstieg der TG-Werte um 100 mg/dL ( $\triangleq 1,13$  mmol/L) um etwa 4 % zunimmt [55], wobei in dieser Studie Patienten mit sehr hohen TG-Werten nicht differenziert ausgewertet worden sind.

Basierend auf den Angaben aus der Literatur und den Leitlinien lässt sich das Risiko für akute Pankreatitis entsprechend den TG-Werten wie folgt kategorisieren (Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: HTG-assoziiertes Risiko für akute Pankreatitis

| TG-Werte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          | Kategorie HTG   | Risiko für akute Pankreatitis                 | Referenz                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mg/dL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | mmol/L   |                 |                                               |                                                                                                                                                        |
| $\geq 177$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $\geq 2$ | Mild-moderat    | Erhöhtes Risiko                               | Pedersen et al. 2024 [52]<br>Hansen et al. 2023 [36]                                                                                                   |
| $> 880^a /$<br>$> 885$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | $> 10$   | Schwer          | Hohes Risiko<br>Klinisch signifikantes Risiko | Vlacho et al. 2025 [54]<br>Hansen et al. 2023 [36]<br>Ginsberg et al. 2021 [8]<br>Mach et al. 2019 [12]                                                |
| $\geq 1.000$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | $> 11,3$ | (Extrem) schwer | Extrem hohes Risiko                           | Saadatagah et al. 2025 [17]<br>Patel et al. 2022 [2]<br>Rashid et al. 2016 [14]<br>APS 2015 [15]<br>Toth et al. 2014 [16]<br>Berglund et al. 2012 [13] |
| <sup>a</sup> In der Literatur werden 10 mmol/L uneinheitlich in 880 mg/dL oder 885 mg/dL umgerechnet. In der ESC/EAS-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien von 2019 und in der Publikation von Ginsberg et al., 2021 wird 880 mg/dL als Grenzwert für ein klinisch signifikantes [12] bzw. hohes Pankreatitis-Risiko [8] angegeben.<br>Abkürzungen: HTG = Hypertriglyceridämie, TG = Triglycerid |          |                 |                                               |                                                                                                                                                        |

Zudem wird bei FCS im Vergleich zu einer sHTG anderer Ätiologie ein weiterhin erhöhtes Risiko einer Pankreatitis berichtet. Eine retrospektive Analyse von 25 FCS-Patienten zeigte, dass bei FCS die Prävalenz von Pankreatitiden bei 60 % und von multiplen ( $\geq 2$ ) Pankreatitiden bei 48 % liegt [56]. Daraus ergibt sich, dass FCS-Patienten sowohl aufgrund der sHTG als auch

aufgrund der genetischen Ätiologie der FCS-Erkrankung per se ein hohes Risiko für Pankreatitis aufweisen.

### ***Risiko weiterer Folgeerkrankungen***

Laut Patel et al. (2022) erhöht sich das Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus mit steigenden TG-Werten bereits ab TG-Werten  $> 150 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 1,7 \text{ mmol/L}$ ) (Abbildung 3-2) [2].

### **3.2.1.3 Mortalität**

Die stark erhöhte Konzentration von TG und Chylomikronen im Plasma führen bei FCS zu einem stark erhöhten Risiko für potenziell lebensbedrohliche Pankreatitiden [2, 36, 52-55, 57, 58]. So wurde von Patel et al. (2022) gezeigt, dass die Gesamtmortalität ebenfalls abhängig von der Höhe der TG-Werte war (Abbildung 3-2). Ab TG-Werten zwischen  $400\text{--}880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 4,5\text{--}10 \text{ mmol/L}$ ) konnte im Vergleich zur Referenzgruppe ( $< 150 \text{ mg/dL}$   $\triangleq 1,7 \text{ mmol/L}$ ) eine leichte Erhöhung des Sterberisikos festgestellt werden (HR: 1,46; 95 % KI: [1,42; 1,51]) [2]. Bei TG-Werten von  $880\text{--}1.771 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10\text{--}20 \text{ mmol/L}$ ) war das Risiko um das 1,88-fache erhöht (HR: 1,88; 95 % KI: [1,66; 2,12]) und bei extrem erhöhten TG-Werten  $> 1.771 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 20 \text{ mmol/L}$ ) um das 2,34-Fache (HR: 2,34; 95 % KI: [1,83; 2,99]) [2]. Das Mortalitätsrisiko von FCS-Patienten ist aufgrund der regelhaft hohen TG-Werte verdoppelt.

Auch eine Analyse in drei italienischen Gesundheitseinrichtungen bestätigte das erhöhte Sterberisiko: Patienten mit TG-Werten  $> 500 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 5,65 \text{ mmol/L}$ ) ( $n = 195$ ) hatten ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität im Vergleich zu Personen mit normalen TG-Werten ( $< 150 \text{ mg/dL}$   $\triangleq 1,69 \text{ mmol/L}$ ) (HR: 3,08; 95 % KI: [1,46; 6,50];  $p < 0,01$ ) [59].

Das erhöhte Sterberisiko bei Patienten mit FCS kann unter anderem auf häufig auftretende Pankreatitiden zurückzuführen sein. Schätzungen zufolge entwickeln bis zu 29 % wiederholte Pankreatitiden [57, 58, 60-64]. Die Mortalitätsrate bei diesen akuten Pankreatitiden liegt durchschnittlich bei bis zu 8 % [58], kann jedoch in Hochrisikogruppen – etwa bei ausgeprägter HTG mit infizierter Nekrose oder Multiorganversagen – bis zu 30 % betragen [18, 57]. In einer retrospektiven Kohortenstudie von 2.446.128 Patienten einer spanischen Gesundheitsdatenbank wurde zudem ein Zusammenhang der Pankreatitis-Historie der Patienten mit der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt. [54]. Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte hatten ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben (HR: 2,80; 95 % KI [2,66; 2,95]) [54].

Eine erhöhte Mortalität aufgrund der Pankreatitis-Ereignisse wurde ebenso durch eine Befragung von Lipidologen festgestellt. Im Rahmen einer internationalen Erhebung unter 21 Lipidologen aus neun Ländern wurden klinische Daten von insgesamt 251 Patienten mit FCS dokumentiert [57]. Die Erhebungsdauer wurde nicht näher spezifiziert. Das Alter der erfassten Patienten reichte vom Säuglingsalter (jüngster dokumentierter Intensivfall: 5 Monate) bis zum Erwachsenenalter [57]. Insgesamt wurden 15 Todesfälle (6,0 %) im Zusammenhang mit Pankreatitis berichtet [57]. Konkret verstarben davon 12 Patienten an akuten Pankreatitiden,

darunter auch Kinder und Jugendliche im Alter von 2, 11 und 18 Jahren; ein weiterer Todesfall trat während der Schwangerschaft auf [57]. Drei zusätzliche Todesfälle wurden auf Langzeitkomplikationen rezidivierender akuter Pankreatitiden zurückgeführt, etwa infolge exokriner Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus oder kardiorespiratorischer Begleiterkrankungen [57].

### **3.2.1.4 Symptomatik**

#### **Akute Pankreatitis aufgrund von HTG bei FCS**

##### ***Pathogenese***

Die HTG-assoziierte akute Pankreatitis ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation mit hoher Morbidität und Mortalität (siehe Abschnitt 3.2.1.3) [18, 57, 58, 61, 65]. Durch die FCS-bedingte sHTG kommt es zur Ablagerung von Chylomikronen, sowie zu Ischämie, metabolischer Azidose, der Bildung freier Fettsäuren und toxischer Lipidabbauprodukte im Pankreas (siehe Abschnitt 3.2.1.2) [41, 43]. Die resultierende Entzündung kann bis zur nekrotisierenden Pankreatitis fortschreiten [65].

##### ***Häufigkeit der akuten Pankreatitis bei FCS***

Zwischen 40–76 % der FCS-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens eine akute Pankreatitis, und bis zu 29 % der FCS-Patienten erleiden mehrere Episoden [57, 58, 60-64].

##### ***Klinische Präsentation***

Episoden akuter Pankreatitiden sind durch extrem starke und anhaltende, zum Teil morphinpflichtige Bauchschmerzen gekennzeichnet, die typischerweise in der epigastrischen Region auftreten und häufig bis in den Rücken ausstrahlen [57, 66]. Oftmals treten auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Fieber auf [57, 66].

##### ***Schwere der Pankreatitiden und damit verbundene Hospitalisierungen***

Die HTG-assoziierte akute Pankreatitis verläuft nachweislich schwerer als Pankreatitiden anderer Ursachen (z. B. biliärer Genese) [65]. In der amerikanischen SAPS/PROOF-Studie wurde der Einfluss erhöhter TG-Werte auf den Schweregrad der akuten Pankreatitis untersucht [65]. Patienten mit akuter Pankreatitis und sHTG oberhalb von  $\geq 1.000$  mg/dL ( $\triangleq 11,3$  mmol/L) wiesen eine signifikant höhere Inzidenz von anhaltendem Organversagen (48 % vs. 17 %,  $p < 0,001$ ) und einen signifikant höheren Bedarf an Intensivpflege (60 % vs. 23 %,  $p < 0,001$ ) auf als Patienten mit akuter Pankreatitis aufgrund anderer Ursachen (d. h. TG-Wert  $< 150$  mg/dL  $\triangleq 1,69$  mmol/L) [65]. Die Häufigkeit des Organversagens, der Pankreasnekrose, dem Bedarf an Intensivpflege, sowie die Mortalität aufgrund der Pankreatitis nahm mit steigenden TG-Werten zu (Abbildung 3-3).

In Übereinstimmung mit dem schweren Krankheitsbild erfordern akute Pankreatitis Episoden im Allgemeinen häufig eine Hospitalisierung [58]. In der globalen IN-FOCUS-Umfrage zur Belastung von FCS (n = 166) gab etwa die Hälfte der Patienten, die eine akute Pankreatitis

erlebten, an, für jedes Ereignis das Krankenhaus aufsuchen zu müssen [58]. Oftmals ist eine intensivmedizinische Betreuung notwendig [57, 58, 65]. Eine kanadische Beobachtungsstudie zeigte eine durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von 8,1 Tagen, bei Frauen etwas länger [67].

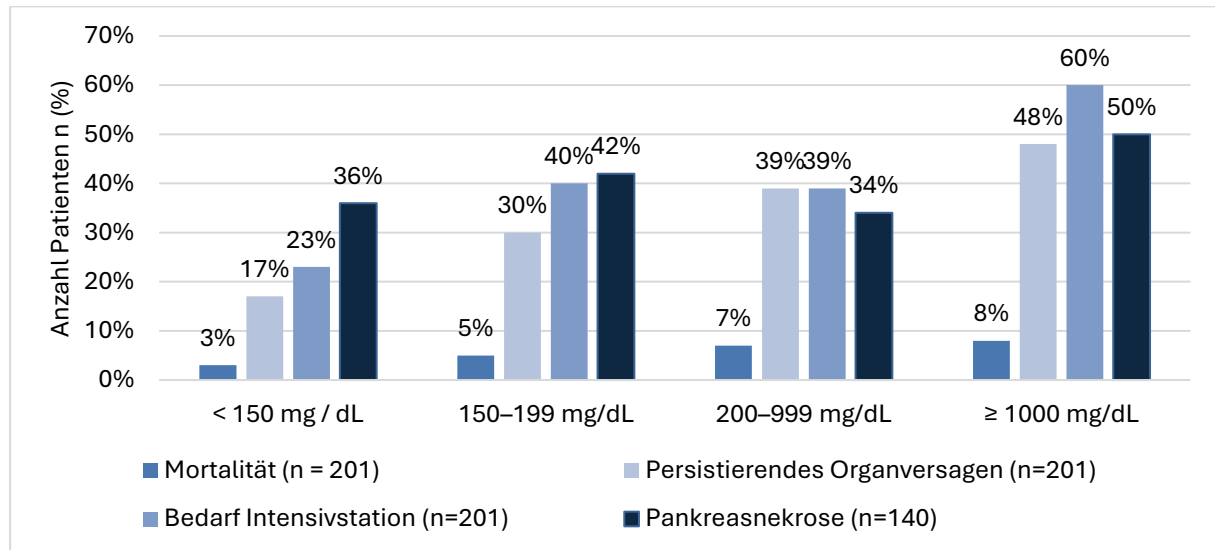


Abbildung 3-3: Klinische Ereignisse je TG-Wert-Kategorie bei Patienten mit akuter Pankreatitis

Abkürzungen: TG = Triglycerid

Quelle: eigene Darstellung, modifiziert von Nawaz et al., 2015 [65]

### **Auswirkung auf die Patienten**

Eine akute Pankreatitis stellt eine erhebliche klinische und psychosoziale Belastung für Patienten mit FCS dar [57, 58, 68-70]. Pankreatitiden gehören mit zu den schwerwiegendsten Manifestationen von FCS [57]. Die Patienten verwendeten Beschreibungen wie „schrecklich“, „furchtbar“, „unerträglich“ und „Qual“, um diese Episoden zu beschreiben [57, 70].

### **Chronische Pankreatitis und Diabetes mellitus Typ 3c**

Die wiederkehrende akute Pankreatitis aufgrund der sHTG bei Patienten mit FCS kann zu Langzeitfolgen wie chronischer Pankreatitis und zu einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz aufgrund der Schädigungen des Pankreas führen – mit Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 3c und Maldigestion [1, 3, 43, 44, 57, 58, 61, 71]. Insbesondere bei Patienten mit TG-Werten  $\geq 1.000$  mg/dL ( $\cong 11,3$  mmol/L) beträgt die Rate an Patienten mit chronischer Pankreatitis 17,8 % [72].

Schon nach einem einzigen akuten Pankreatitis-Ereignis kann die Funktion der Bauchspeicheldrüse beeinträchtigt sein [73, 74]. Eine dänische prospektive Kohortenstudie mit 352 Patienten, welche aufgrund einer akuten Pankreatitis hospitalisiert wurden, fand heraus,

dass fast ein Viertel der Betroffenen (24 %) nach einer ersten Episode einer akuten Pankreatitis im Verlauf eine chronische Pankreatitis entwickelten [74]. Im Mittel dauerte das Fortschreiten ab dem Zeitpunkt der Hospitalisierung aufgrund der akuten Pankreatitis bis zur Diagnose der chronischen Pankreatitis 3,5 Jahre an [74]. Die Mortalitätsrate der Patienten, die eine Progression zur chronischen Pankreatitis zeigten, war mehr als doppelt so hoch wie die der Patienten ohne Progression zur chronischen Pankreatitis und etwa 5,3- bis 6,5-mal höher als die der allgemeinen Vergleichspopulation [74].

## Weitere Symptomatik

### *Körperliche Symptome*

Ein Großteil der FCS-Patienten leidet unter wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, die sowohl im Zusammenhang mit akuter Pankreatitis als auch unabhängig davon auftreten können [58, 75]. In einer internationalen Umfrage unter Lipidologen, die klinische Daten von 251 FCS-Patienten auswertete, berichteten 57 % über wiederkehrende Bauchschmerzen [57]. Bei 17 % führten diese Beschwerden, obwohl keine akute Pankreatitis diagnostiziert wurde, zu Krankenhausaufenthalten [57]. In einer Patientenbefragung nannten 41 % der Betroffenen Abdominalschmerzen als häufigstes und belastendstes Symptom, gefolgt von Blähungen (37 %), körperlicher Schwäche (30 %), Verdauungsstörungen (27 %) und Müdigkeit (23 %) (Abbildung 3-4) [58]. Die Schmerzfrequenz reicht laut Umfragen von täglich bis etwa alle zwei Wochen [58, 68, 75]. In einer qualitativen Interviewstudie berichteten 70 % der Teilnehmer (n = 7), täglich unter leichten Bauchschmerzen zu leiden; ein Patient gab an, keinen schmerzfreien Tag mehr zu erleben [75].

Neben gastrointestinalen Symptomen können bei FCS zahlreiche weitere körperliche Beschwerden auftreten. Dazu zählen Asthenie (30 %), Müdigkeit (23 %), Gelenkschmerzen (22 %), Kältegefühl in den Extremitäten (18 %), Xanthome (17 %), Rückenschmerzen (16 %), Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Fingern (14 %), übermäßiges Schwitzen (11 %), Gelbsucht (10 %), sonnenbrandähnliche Hautveränderungen (8 %) sowie Atemprobleme bzw. erschwerte Nebenhöhlenatmung (4 %) [58]. Zu den klinischen Manifestationen des FCS zählt auch eine Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) infolge der vermehrten Chylomikron-Akkumulation im Organewebe [46]. Eine kanadische Beobachtungsstudie zeigte zudem, dass 43 % der untersuchten FCS-Patienten (n = 22) eine Lebersteatose aufwiesen – deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (25 %), was auf ein erhöhtes Risiko für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung hinweist [45].

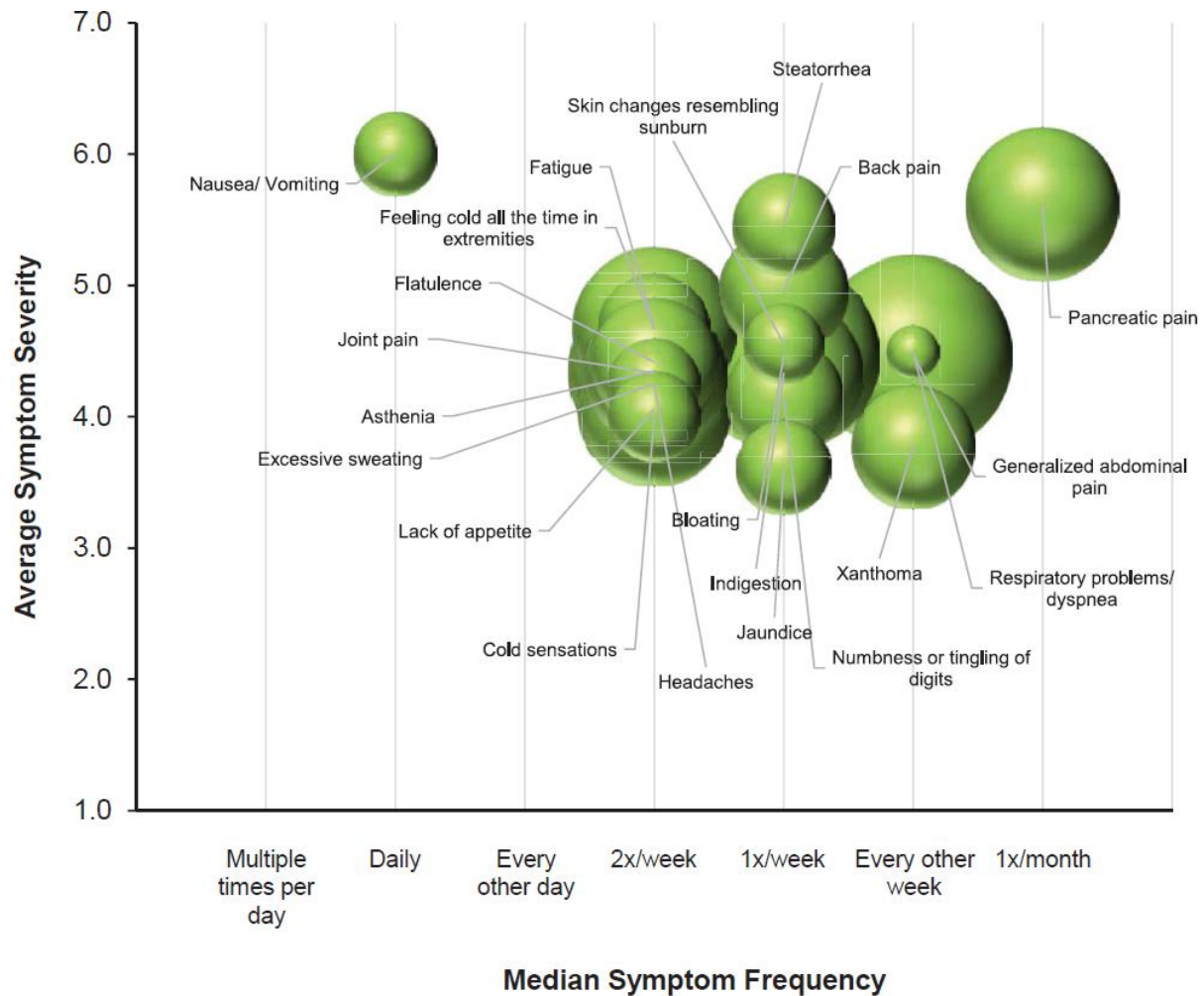


Abbildung 3-4: Häufigkeit und Schwere der körperlichen Symptome bei Patienten mit FCS

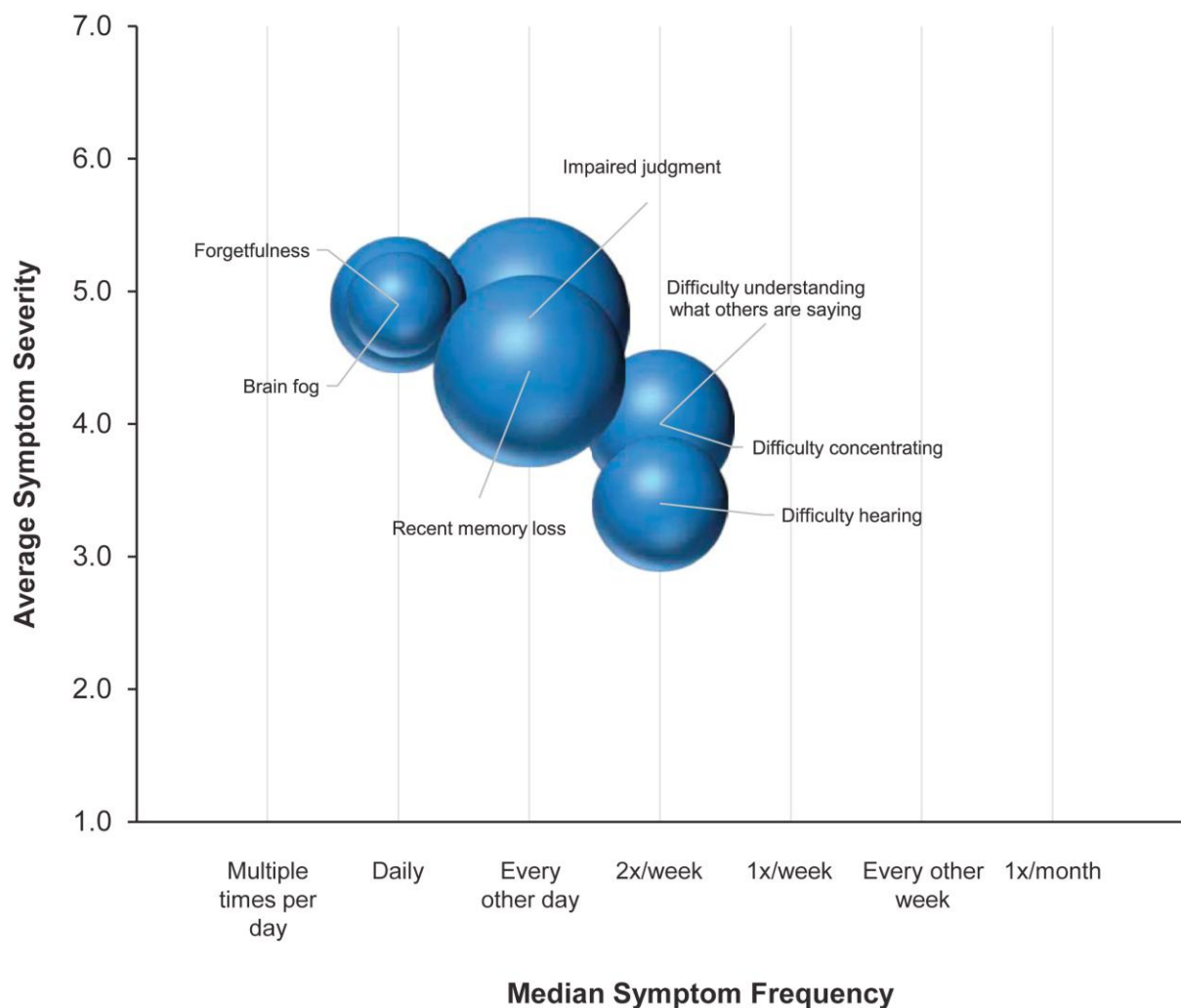
Für jedes ausgewählte Symptom gaben die Patienten den Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome an. Der Schweregrad wurde auf einer Likert-Skala erfasst (Bereich 1–7; 1 = sehr leicht, 7 = sehr schwer). Die Häufigkeit wurde durch Auswahl einer der folgenden Optionen erfasst: mehrmals täglich, täglich, jeden zweiten Tag, zweimal pro Woche, einmal pro Woche oder jede zweite Woche. Die Größe der Kugeln im Diagramm ist proportional zum Prozentsatz der Patienten, die das jeweilige Symptom ausgewählt haben.

Quelle: Davidson et al., 2018 [58]

### Kognitive Beeinträchtigungen

Viele FCS-Patienten berichten zudem über kognitive Beeinträchtigungen (Abbildung 3-5), die sich zumindest teilweise auf die durch erhöhte Chylomikronenwerte bedingte Hyperviskosität und einer damit vermutlich assoziierten Hypoxie des Blutes zurückführen lassen [76]. Diese Hyperviskosität könnte zu einem eingeschränkten vasomotorischen Tonus [77], Durchblutungsstörungen als auch klinischen Charakteristika von FCS wie Erschöpfung, verschwommenem Sehen, Empfindungsstörungen oder abdominalen Schmerzen beitragen [76]. Ebenfalls dazu gehören Konzentrationsstörungen (16 %), beeinträchtigtes Urteilsvermögen (11 %), Gehirnnebel bzw. *brain fog* (8 %), Vergesslichkeit (8 %), Verständnisprobleme (5 %), akute Gedächtnisverluste (5 %) und Hörprobleme (4 %) [58].

Diese Symptome treten meist täglich oder mehrmals wöchentlich auf. In einer weiteren Befragung gaben 65 % der FCS-Patienten an, unter kognitiven Einschränkungen wie Gehirnnebel, Gedächtnisproblemen oder Konzentrationsstörungen zu leiden [69]. Auch objektive Erhebungen bestätigen diese kognitive Belastung: Eine US-Studie mit dem „PROMIS Cognitive Function Short Form v2.0 (Form 4a)“ zeigte, dass FCS-Patienten im Durchschnitt fast eine Standardabweichung unter dem kognitiven Funktionsniveau der Allgemeinbevölkerung lagen und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt waren [78, 79].



**Abbildung 3-5: Häufigkeit und Schwere der kognitiven Symptome bei Patienten mit FCS**  
 Für jedes ausgewählte Symptom gaben die Patienten den Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome an. Der Schweregrad wurde auf einer Likert-Skala erfasst (Bereich 1-7; 1 = sehr leicht, 7 = sehr schwer). Die Häufigkeit wurde durch Auswahl einer der folgenden Optionen erfasst: mehrmals täglich, täglich, jeden zweiten Tag, zweimal pro Woche, einmal pro Woche oder jede zweite Woche. Die Größe der Kugeln im Diagramm ist proportional zum Prozentsatz der Patienten, die das jeweilige Symptom ausgewählt haben.  
 Quelle: Davidson et al., 2018 [58]

### Hospitalisierungen und stationäre Tage

Patienten mit FCS sind überdurchschnittlich häufig auf medizinische Versorgung angewiesen – sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich [58, 80].

Die global angelegte, webbasierte Umfrage der IN-FOCUS-Studie zeigt, dass 40 % der 166 befragten FCS-Patienten im vergangenen Jahr hospitalisiert wurden [58]. Stationäre Behandlungen traten besonders häufig im Zusammenhang mit akuten Pankreatitiden oder schwer kontrollierbaren Bauchschmerzen auf – den beiden Hauptmanifestationen von FCS [58]. Die Ergebnisse verdeutlichen die hohe Krankheitslast und die kontinuierliche Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bei FCS.

So bestätigt die Auswertung der kanadischen Subpopulation der IN-FOCUS-Studie dieses Bild: Kanadische Patienten berichteten, im Verlauf der letzten 12 Monate durchschnittlich fünf Routineuntersuchungen, zwei dringende Behandlungen bzw. ambulante Krankenhausbesuche sowie einen stationären Krankenhausaufenthalt in Anspruch genommen zu haben (Abbildung 3-6 A) [80]. Insgesamt gaben 46 % der kanadischen Befragten an, im selben Zeitraum mindestens einmal hospitalisiert worden zu sein – mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von drei Tagen pro Ereignis (Abbildung 3-6 B).

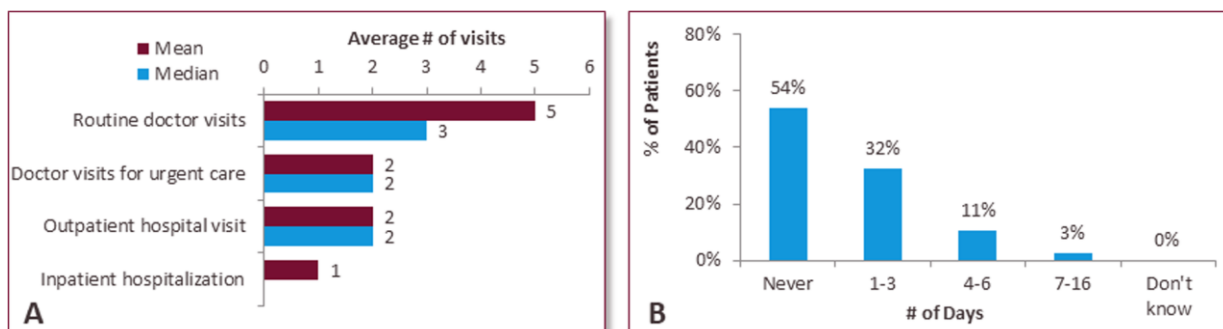


Abbildung 3-6: Arzt-/Krankenhausbesuche von FCS-Patienten

(A) Durchschnittliche Anzahl der Arzt-/Krankenhausbesuche für FCS-Patienten und (B) durchschnittliche Anzahl der Tage pro Krankenhausaufenthalt.

Quelle: Gaudet et al., 2020 [80]

#### 3.2.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die FCS-Erkrankung nimmt einen erheblichen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aufgrund der hohen Symptombelastung und den großen Herausforderungen im Zusammenhang mit der Krankheitsbewältigung. Patienten mit FCS sind psychosozial erheblich eingeschränkt, vor allem durch die extreme Fettrestriktion (< 15–20 g Fett/Tag), die soziale Teilhabe (z. B. gemeinsame Mahlzeiten) und Lebensqualität stark beeinträchtigt. Viele leiden unter chronischer Angst vor Pankreatitis, Fatigue und depressiven Symptomen, was sich auch negativ auf Beruf und Alltag auswirkt. Studien zeigen, dass selbst

bei strikter Diät psychische Belastungen, Isolation und wiederholte Krankenhausaufenthalte häufig bestehen bleiben [58, 68, 80, 81].

Die IN-FOCUS Studie mit 166 befragten FCS-Patienten aus dem Jahr 2018 zeigte, dass die Mehrheit unter starken klinischen und psychosozialen Belastungen leidet, die ihre Lebensqualität mindern und ihre beruflichen und sozialen Interaktionen einschränken (Abbildung 3-7) [58]. FCS wirkte sich bei 94 % auf den Beschäftigungsstatus aus, bei 58–66 % auf das emotionale und geistige Wohlbefinden, und bei 68–82 % auf die sozialen Beziehungen aus [58].

FCS-Patienten leiden unter permanenter Angst und Besorgnis im Zusammenhang mit dem ständigen Risiko einer potenziell tödlichen akuten Pankreatitis und 90 % der Patienten empfanden die Regulierung der Fettaufnahme als schwierig [58]. Die Patienten fühlen sich oft machtlos, und die meisten berichten über Bauchschmerzen, selbst wenn sie sich an eine fettarme und kohlenhydrat-reduzierte Diät halten [58, 68]. Die Ängste im Zusammenhang mit der Ernährung sind im Fall von Essstörungen noch größer; 23 % der FCS-Patienten leiden an Essstörungen [58].

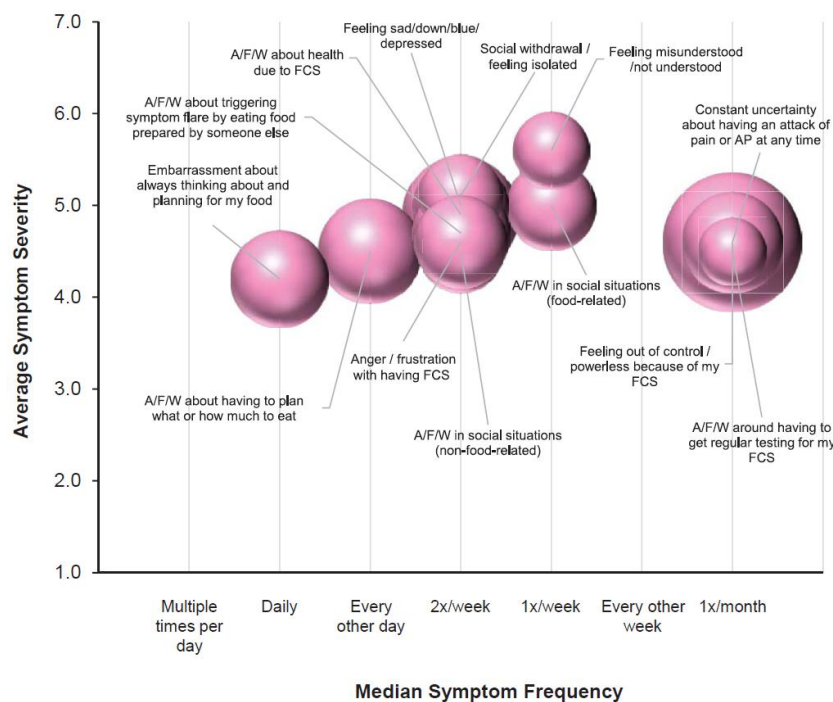


Abbildung 3-7: Häufigkeit und Schwere der psychischen Belastungen bei Patienten mit FCS

Für jedes ausgewählte Symptom gaben die Patienten den Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome an. Der Schweregrad wurde auf einer Likert-Skala erfasst (Bereich 1-7; 1 = sehr leicht, 7 = sehr schwer). Die Häufigkeit wurde durch Auswahl einer der folgenden Optionen erfasst: mehrmals täglich, täglich, jeden zweiten Tag, zweimal pro Woche, einmal pro Woche oder jede zweite Woche. Die Größe der Kugeln im Diagramm ist proportional zum Prozentsatz der Patienten, die das jeweilige Symptom ausgewählt haben.

Abkürzungen: A/F/W = Angst / Furcht / Sorge (Anxiety / Fear / Worry)

Quelle: Davidson et al., 2018 [58]

Zusammengefasst ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit FCS erheblich beeinträchtigt. Wichtige Faktoren sind dabei einerseits körperliche Einschränkungen und andererseits die psychosozialen und emotionalen Belastungen, die sich aus dem hohen Pankreatitis-Risiko und der strikten Diät ergeben.

### 3.2.1.6 Diagnosealgorithmus des FCS

Die Diagnose des FCS basiert auf dem Zusammenspiel aus klinischen Symptomen, biochemischen Parametern, Ausschluss sekundärer Ursachen und einer genetischen Bestätigung [1, 3].

Ein FCS-Verdacht liegt insbesondere vor, wenn anhaltend stark erhöhte Nüchtern-TG-Werte  $\geq 880$  mg/dL ( $\triangleq 10$  mmol/L) in mindestens drei aufeinanderfolgenden Blutmessungen im Abstand von mindestens einem Monat festgestellt werden, und gleichzeitig mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

- Akute oder rezidivierende Pankreatitis in der Anamnese [1, 3]
- Unklare, wiederholte abdominale Schmerzen [1, 3]
- Genetischer Nachweis pathogener Varianten in Genen wie *LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *LMF1* oder anderen Genen, die die LPL-Aktivität oder den TG-Metabolismus der Leber modulieren [1, 3-5, 27], (vgl. Tabelle 3-1)

Typischerweise wird die Diagnose im Zusammenhang mit FCS-typischen Symptomen, familiärer Belastung oder nach einer Hospitalisierung aufgrund einer akuten Pankreatitis gestellt [80, 81]. Ein zentrales diagnostisches Kriterium ist, dass die anhaltende HTG nur minimal auf TG-senkende Medikamente anspricht ( $< 20$  % Senkung) [3, 18, 27]. Ebenso wichtig ist der Ausschluss sekundärer Ursachen wie Alkohol, Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, bestimmte Medikamente, die TG-Werte erhöhen (u. a. orale Östrogene, Kortikosteroide, ältere Betablocker [17]) oder Schwangerschaft [3]. Genetische Tests auf Mutationen im *LPL*-Gen oder in Genen, die für andere Proteine kodieren, die für die LPL-Funktion oder den TG-Metabolismus in der Leber erforderlich sind [1, 4, 5], können die Diagnose von FCS bestätigen. Da FCS klinisch schwer von dem multifaktoriellen Chylomikronämie-Syndrom (MCS) zu unterscheiden ist [82], ist die genetische Testung maßgeblich für die diagnostische Abgrenzung [11, 18, 31]. Der Nachweis pathogener Mutationen im *LPL*-Gen oder in Genen, die für essenzielle LPL-Co-Faktoren kodieren bzw. den TG-Metabolismus in der Leber beeinflussen (siehe Abschnitt 3.2.1.2), kann die Diagnose FCS eindeutig bestätigen.

### FCS-Score nach Moulin

Zur klinischen Einschätzung der FCS-Wahrscheinlichkeit wurde im Jahr 2018 der FCS-Score nach Moulin entwickelt [3]. Er basiert auf acht Kriterien (Tabelle 3-3), darunter TG-Wert, Pankreatitis-Anamnese, Therapieresistenz, Alter bei Symptombeginn und Ausschluss sekundärer Ursachen [3]. Ein Score  $\geq 10$  spricht für eine hohe Wahrscheinlichkeit von FCS, während ein Score  $\leq 8$  eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit angibt [3].

Tabelle 3-3: Diagnostisches Scoring bei Verdacht auf FCS

| Klinische und Patientenmerkmale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Score |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| stark erhöhte Nüchtern-TG-Werte von $> 880$ mg/dL ( $\triangleq 10$ mmol/L) bei 3 aufeinanderfolgenden Blutuntersuchungen <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +5    |
| einmalig festgestellter Nüchtern-TG-Wert von $> 1.770$ mg/dL ( $\triangleq 20$ mmol/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +1    |
| vorhergehender TG-Wert von $< 177$ mg/dL ( $\triangleq 2$ mmol/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -5    |
| Kein sekundärer Faktor <sup>b</sup> (außer Schwangerschaft <sup>c</sup> und Ethinylestradiol)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | +2    |
| Krankengeschichte einer Pankreatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | +1    |
| ursächlich unklare wiederholte abdominale Schmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | +1    |
| keine Krankengeschichte einer familiär kombinierten Hyperlipidämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | +1    |
| Nichtansprechen auf TG-senkende Standardtherapien (Reduktion der TG-Werte um $< 20$ %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | +1    |
| frühes Einsetzen der ersten Symptome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
| $< 40$ Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | +1    |
| $< 20$ Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | +2    |
| $< 10$ Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | +3    |
| FCS-Score $\geq 10$ : FCS sehr wahrscheinlich<br>FCS-Score $\leq 9$ : FCS unwahrscheinlich<br>FCS-Score $\leq 8$ : FCS sehr unwahrscheinlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
| FCS-Score = die Summe aller vorhandenen Elemente.<br><sup>a</sup> Plasma-TG-Wert, gemessen im Abstand von mindestens einem Monat. Eruptive Xanthome können als Ersatz für hohe TG-Werte verwendet werden (selten).<br><sup>b</sup> Zu den sekundären Faktoren gehören Alkohol, Diabetes, metabolisches Syndrom, Hypothyreose, Kortikosteroidtherapie und zusätzliche Medikamente.<br><sup>c</sup> Wenn die Diagnose während der Schwangerschaft gestellt wird, ist eine zweite Beurteilung erforderlich, um die Diagnose nach der Geburt zu bestätigen.<br>Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; TG = Triglycerid<br>Quelle: adaptiert von Moulin et al., 2018 [3] |       |

### North American FCS Score (NAFCS)

Neben dem häufig genutzten europäischen FCS-Score nach Moulin [3], wurde im Jahr 2024 der North American FCS-Score (NAFCS) für die Diagnostik im nordamerikanischen Kontext veröffentlicht [83]. Während der Moulin-Score primär auf wichtige klinische Merkmale wie wiederholt stark erhöhte TG-Werte, Therapieversagen und junges Erkrankungsalter fokussiert und ab einem Punktwert  $\geq 10$  eine hohe Wahrscheinlichkeit für FCS annimmt [3], integriert der NAFCS-Score zusätzlich Faktoren wie Body-Mass-Index, sekundäre Ursachen, detaillierte

TG-Verläufe und das Therapieansprechen [83]. Mit einem fein abgestuften Punktesystem (Cut-offs ab 30 Punkten) erlaubt der NAFCS-Score eine genaue Risikostratifizierung und gezielte Indikationsstellung für genetische Testung, zur Abgrenzung zwischen monogenetischem FCS und MCS, einer anderen Ursache von sHTG [83].

### Weitere diagnostische Verfahren

Eine ergänzende diagnostische Methode zur Abklärung eines FCS-Verdachts stellt die Bestimmung der LPL-Aktivität im Heparin-Plasma dar. Dabei wird nach intravenöser Gabe von Heparin die Aktivität der Lipoproteinlipase im Plasma gemessen, um funktionelle Defizite des Enzyms nachzuweisen. In der klinischen Praxis findet sie jedoch zunehmend seltener Anwendung, da sie technisch aufwendig ist und standardisierte Referenzwerte fehlen [11, 84].

### Diagnoseklassifikation

Bei der Diagnosedokumentation und Abrechnung im Gesundheitssystem wird FCS unter dem ICD-10-Code (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision) E78.3 für Hyperchylomikronämie kodiert [85]. Dieser ist jedoch nicht spezifisch für FCS, sondern umfasst auch andere chylomikronämische Erkrankungen wie MCS oder die Chylomikronen-retentionskrankheit.

#### 3.2.1.7 Krankheitsverlauf

##### Zeitlicher Krankheitsverlauf

Als genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung manifestiert sich FCS häufig bereits im Kindesalter [1, 3, 58]. In Fällen, bei denen andere Gene als *LPL* betroffen sind, kann sich das Vollbild jedoch auch erst im späteren Verlauf entwickeln (vgl. Tabelle 3-1) [1]. Erste Symptome wie rezidivierende Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Gedeihstörungen treten meist bereits im Kindesalter auf, werden jedoch häufig fehlinterpretiert oder nicht erkannt [86]. Im Kindesalter stehen daher oft unspezifische gastrointestinale Beschwerden, Wachstums- und Gedeihstörungen und gelegentlich akute Pankreatitiden (ca. 30 % der Fälle) im Vordergrund der Beschwerden [87].

Die Diagnose erfolgt in vielen Fällen erst im Jugend- oder Erwachsenenalter – retrospektiv lässt sich der Symptombeginn dann bis in die frühe Kindheit zurückverfolgen [88]. In klinischen Studien liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Studienpopulation zwischen 9 und 24 Jahren [58, 60]. Die Diagnosefindung des FCS ist oftmals langwierig, da es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit zu Beginn unspezifischer Symptomatik handelt und in jungen Jahren nicht standardmäßig TG im Blut bestimmt werden. Im Schnitt müssen die Patienten  $\geq 4$  verschiedene Ärzte konsultieren, bevor die Diagnose gestellt wird [58, 80].

Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf nimmt die chronische Belastung deutlich zu: 40–76 % der FCS-Patienten entwickeln mindestens einmal in ihrem Leben eine akute Pankreatitis, bei bis zu 29 % kommt es im Laufe der Zeit zu wiederholten, teils schwer verlaufenden Ereignissen, die das Risiko für bleibende Organschäden erhöhen und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [57, 58, 60-64, 87].

### **Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Aufgrund der autosomal-rezessiven Vererbung des FCS sind männliche und weibliche Patienten in gleicher Häufigkeit betroffen. Der in der Literatur berichtete Anteil liegt bei 30,1–70 % für männliche Patienten bzw. 30–69,9 % für weibliche Patienten [38, 39, 58, 68, 75]. Die großen Spannen ergeben sich durch die teilweise sehr niedrigen Patientenzahlen in den Einzelpublikationen (z. B.  $n = 10$  in der Publikation von Davidson et al. 2021) [75].

Es liegt bislang keine Evidenz vor, dass die Frequenz der Pankreatitiden bei männlichen und weiblichen FCS-Patienten unterschiedlich ist, da in beiden Geschlechtern extrem hohe TG-Werte vorhanden sind. Jedoch können bei Frauen hormonelle Faktoren wie Schwangerschaft, Östrogeneinnahme oder endogene Hyperöstrogenämie zu zusätzlich erhöhten TG-Werten führen und so zu einer Auslösung einer Pankreatitis beitragen oder diese verstärken [89]. Dabei bewirken hormonelle Präparate, wie beispielsweise Kontrazeptiva, Tamoxifen zur Behandlung von Brustkrebs oder Clomiphene zur Behandlung von Unfruchtbarkeit, eine VLDL-Überproduktion durch Aktivierung des Östrogenrezeptors [89]. Endogene Hyperöstrogenämie hingegen kann bei Patientinnen mit HTG und FCS vor allem im zweiten und dritten Schwangerschaftssemester zu schwer kontrollierbarer, schwerer Gestations-HTG und Pankreatitiden führen [89].

### **3.2.1.8 Aktuelle Versorgungssituation**

Für Patienten mit FCS steht derzeit keine kurative Standardtherapie zur Verfügung. Die gängige Versorgung basiert auf einer BSC, deren oberstes Therapieziel die Senkung der stark erhöhten TG-Werte ist. Gemäß der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien bildet eine streng fettarmen und Kohlenhydrat-reduzierten Diät ( $< 15\text{--}20$  g Fett /Tag bzw. maximal 10–15 % der täglichen Kalorienzufuhr), sowie der vollständige Verzicht auf Alkohol und Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden die Grundlage der FCS-Therapie [12, 90]. Obwohl bekannt ist, dass TG-Werte stark vom Fettgehalt der Nahrung abhängen [11], reicht eine strikte Diät in den meisten Fällen nicht aus, um klinisch relevante Komplikationen zu verhindern [58, 80]. In der globalen IN-FOCUS-Studie litten viele Patienten trotz Diäteinhaltung weiter unter Symptomen (53 %) oder erlebten Hospitalisierungen [58]. Eine kanadische Analyse bestätigte: Auch bei Einhaltung extrem fettarmer ( $< 20$  g/Tag) und Kohlenhydrat-reduzierter Diäten wiesen 100 % der Patienten weiterhin erhöhte TG-Werte auf; fast die Hälfte war mindestens einmal hospitalisiert [80].

Als medikamentöse Option zur Behandlung von FCS steht derzeit Volanesorsen zur Verfügung [91]. Bei Volanesorsen handelt es sich um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die überwiegend hepatische Produktion von Apolipoprotein C3 (ApoC3) gezielt hemmt [92]. Es gehört zur älteren Generation von ASOs und weist damit relativ viele immunogene Nebenwirkungen auf. ApoC-3 spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der TG-Werte im Blut. Es hemmt den TG-Abbau über einen LPL-abhängigen und -unabhängigen Weg. Wird die Bildung von ApoC-3 gehemmt, können TG wieder verstärkt abgebaut werden und der TG-Wert im Blut sinkt [92].

Weitere medikamentöse Behandlungen kommen für FCS nicht oder nur eingeschränkt in Frage. So werden Statine nur bei TG-Werten  $< 500 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 5,65 \text{ mmol/L}$ ) empfohlen [91], wohingegen FCS-Patienten jedoch TG-Werte  $> 880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10 \text{ mmol/L}$ ) aufweisen [3]. Klassische Lipid-senkende Interventionen wie Fibrate und Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren sind zur Behandlung des FCS nicht oder nur bedingt geeignet, da sie ihren Effekt über einen LPL-vermittelten Abbau der TGs ausüben und die LPL-Aktivität bei FCS jedoch nicht mehr funktional ist [3]. Zudem wird für Fibrate auch beschrieben, dass sie das Risiko für Pankreatitis erhöhen können [93].

### 3.2.1.9 Charakterisierung der Zielpopulation

Olezarsen ist zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ angezeigt [94]. Gemäß Anlage III Nr. 35 der AM-RL wird Olezarsen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis von der GKV erstattet [95]. Aktuell wird die Änderung der Anlage III Nr. 35 der AM-RL dahingehend überarbeitet, dass die Verordnung für Patienten mit genetisch bestätigtem FCS zulässig ist [96, 97]. Der G-BA begründet die Änderung der AM-RL damit, dass „[...] der Zusatz „und einem hohen Risiko für Pankreatitis [...]“ entbehrlich [ist], da ein genetisch bestätigtes familiäres Chylomikronämie-Syndrom in der Regel mit einem hohen Risiko für Pankreatitis einhergeht“ [96]. Dies bestätigt, dass das Pankreatitis-Risiko bei FCS-Patienten krankheitsbedingt ist und damit definitionsgemäß bei allen FCS-Patienten vorliegt.

Allgemein sind Patienten mit hohen TG-Werten einem höheren Risiko einer akuten Pankreatitis ausgesetzt als Patienten mit moderat erhöhten oder gar normalen TG-Werten [2, 52, 55, 98]. Dabei steigt das Risiko für eine akute Pankreatitis mit zunehmenden TG-Werten [2, 52, 55]. Ab einem TG-Wert  $> 880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10 \text{ mmol/L}$ ) gilt das Risiko einer akuten Pankreatitis bereits als hoch und ab  $> 1.000 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 11,3 \text{ mmol/L}$ ) als sehr hoch (vgl. Tabelle 3-2). Neben der genetischen Bestätigung sind anhaltend stark erhöhte Nüchtern-TG-Werte im Blut  $> 880 \text{ mg/dL}$  ( $\triangleq 10 \text{ mmol/L}$ ) bei drei aufeinanderfolgenden Blutuntersuchungen ein Diagnosekriterium für FCS [3]. Aufgrund der hohen TG-Werte haben FCS-Patienten somit per se ein hohes Risiko für Pankreatitis.

Betrachtet man die Baseline-Werte der pivotalen Balance Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen, so zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel bzw. Median

sehr hohe Nüchtern-TG-Werte von 2.596–2.684 mg/dL bzw. 2.086–2.493 mg/dL [39]. Bemerkenswert erscheint, dass diese Nüchtern-Werte trotz der fettarmen Diät derartig hoch waren, obwohl die Patienten die Diät während der Run-In-Phase einhalten mussten [39]. Auch vorhergehende Behandlungen mit verschiedenen lipidsenkenden Therapien konnte diesen hohen TG-Werten nicht entgegenwirken [39].

Die zu bewertende Zielpopulation von Olezarsen (Tryngolza®) umfasst daher alle erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS, da dies definitionsgemäß mit einem hohen Pankreatitis-Risiko einhergeht.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.*

#### Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung

Das wichtigste Ziel in der Behandlung von Patienten mit FCS besteht in der Senkung der TG-Werte [90], da dauerhaft erhöhte TG-Werte das Risiko für potenziell lebensbedrohliche Pankreatitiden deutlich steigern und somit ebenfalls zu einem bis zu dreifach erhöhten Mortalitätsrisiko führen [2, 36, 52-55, 59]. Um dieses Risiko und die TG-Werte bei FCS-Patienten dauerhaft zu senken, werden strikte, stark fettreduzierte Diäten eingesetzt [12, 39], die jedoch kaum zu einer ausreichenden TG- und Symptomkontrolle führen [58, 80, 90]. 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, die LPL-Aktivität bei FCS jedoch nicht mehr funktional ist [3]. Mit Volanesorsen steht seit 2019 ein neues lipid-senkendes Arzneimittel zur Behandlung von FCS zusätzlich zur Diät zur Verfügung, allerdings ist Volanesorsen aufgrund von immunologisch bedingten Kontraindikationen und/oder (häufigen) Nebenwirkungen nicht für alle FCS-Patienten geeignet [99].

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 dargestellten Symptomatik sowie der mit FCS assoziierten schwerwiegenden Folgeerkrankungen und Langzeitkomplikationen, des damit verbundenen erhöhten Mortalitätsrisiko als Folge eines erhöhten Risikos für eine akute Pankreatitis, der unzureichenden Symptomkontrolle durch strikte Diäten und klassische Lipid-senkende Interventionen, sowie dem Vorliegen von Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten bei der Behandlung mit Volanesorsen ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung. Dieser wird durch Olezarsen gedeckt.

#### Nichtmedikamentöse Strategien

Die derzeitige Standardtherapie bei FCS besteht in erster Linie aus einer sofortigen und lebenslangen Umstellung auf eine strenge, extrem fettarme und Kohlenhydrat-reduzierte Diät (< 15–20 g Fett/Tag bzw. < 10–15 % der täglichen Energieaufnahme) sowie einem absoluten Alkoholverzicht, um Pankreatitiden zu vermeiden [1, 12, 49-51]. Empfohlen wird eine Ernährung mit ballaststoffreichen, fettarmen Lebensmitteln wie Gemüse, Hülsenfrüchten,

Vollkornprodukten und fettfreien Milchprodukten ohne Zuckerzusatz [90]. Ergänzend sollten komplexe Kohlenhydrate bevorzugt, essenzielle Fettsäuren in moderaten Mengen aufgenommen und bei Bedarf fettlösliche Vitamine sowie mittelkettige TGs (*medium chain triglycerides*, MCT-Öle) supplementiert werden [90].

Obwohl diese Diät die TG-Werte und dadurch bedingt auch die Wahrscheinlichkeit einer Pankreatitis reduzieren kann, zeigt sich in der klinischen Praxis eine gravierende therapeutische Lücke [90]:

- Trotz strikter Diät wird eine Normalisierung der TG-Werte selten erreicht [58, 80].
- Pankreatitiden können selbst bei Einhaltung aller diätetischen Empfehlungen weiterhin auftreten [90].
- Die Einhaltung der Diät ist im Alltag extrem herausfordernd und mit erheblicher psychosozialer Belastung verbunden [58].

Die alleinige diätetische Kontrolle reicht somit bei vielen Patienten nicht aus und ist mit einer erheblichen Belastung für die Patienten verbunden. Für die Behandlung ist bei den Patienten neben der Diät eine medikamentöse Therapie notwendig.

### **Bisherige medikamentöse Strategien**

Volanesorsen ist bislang der einzige Wirkstoff, der – neben Olezarsen – zur Behandlung von Erwachsenen mit genetisch bestätigtem FCS zugelassen und laut Leitlinien empfohlen ist [91, 98]. Es handelt sich um ein 2'-O-Methoxyethyl-modifiziertes Antisense-Oligonukleotid, das gezielt die Expression von *APOC3* hemmt – einem Schlüsselprotein der TG-Regulation [38, 100]. Durch die Reduktion von ApoC3 wird die Chylomikronen-Clearance sowohl abhängig als auch unabhängig von der LPL verbessert, was bei FCS eine effektive Senkung der TG-Werte ermöglicht. In der Phase-3-Studie APPROACH konnte Volanesorsen die TG-Werte deutlich senken [101]. Ein Einfluss auf die Reduktion akuter Pankreatitiden spezifisch bei FCS ist hingegen bisher nicht eindeutig belegt [98]. Eine Meta-Analyse von drei Studien zu Volanesorsen in den Indikationen FCS, MCS und familiärer partieller Lipodystrophie zeigte jedoch bei HTG ( $> 500 \text{ mg/dL} \triangleq 5,65 \text{ mmol/L}$ ) positive Effekte [102]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Einstichstelle und Thrombozytopenie [38, 100], weshalb Volanesorsen bei Patienten mit chronischer oder unklarer Thrombozytopenie kontraindiziert ist [99]. Besonders für diese Patientengruppe besteht weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die EMA hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Volanesorsen insgesamt positiv bewertet, da der ausgeprägte TG-senkende Effekt die potenziellen Risiken überwiegt [98].

Gemäß der aktuellen ESC/ESA-Leitlinie werden zudem klassische Lipid-senkende Mittel wie Statine und Fibrate zur Behandlung der HTG empfohlen. [91]. Statine werden nur für moderat erhöhte TG-Werte  $< 500 \text{ mg/dL} (\triangleq 5,65 \text{ mmol/L})$  empfohlen [91], was unterhalb der für FCS typischen TG-Werte von  $> 880 \text{ mg/dL} (\triangleq 10 \text{ mmol/L})$  liegt. Zusätzlich stellen Statine für FCS-Patienten keine Therapieoption dar, da ihre Wirkung auf einem indirekten Einfluss auf die LPL

basiert, deren Aktivität bei FCS stark eingeschränkt ist oder vollständig fehlt [1]. Fibrate und Fischöl bzw. Omega-3-Fettsäuren sind zur Behandlung des FCS nicht oder nur bedingt geeignet, da sie ihren Effekt über einen LPL-vermittelten Abbau der TGs ausüben und die LPL-Aktivität bei FCS jedoch nicht mehr funktional ist [3]. Darüber hinaus können bestimmte Präparate – etwa Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl – bei FCS-Patienten paradoxerweise die Chylomikronenspiegel sogar erhöhen und somit die HTG verschlechtern [20, 24]. Im Zeitraum zwischen 2012 bis 2017 war zudem die Gentherapie Alipogentiparvovec (Glybera®), welche zur Behandlung von *LPL*-Mutationen indiziert war, auf dem Markt verfügbar. Seit Oktober 2017 ist diese Therapieoption jedoch nicht mehr verfügbar, da sich der pharmazeutische Hersteller gegen eine Erneuerung der Marktzulassung entschieden hatte [103].

### Deckung des therapeutischen Bedarfs von FCS-Patienten durch Olezarsen

Olezarsen ist ein triantennäres N-Acetyl-D-Galactosamin-konjugiertes, chimäres ASO der nachfolgenden Generation von Volanesorsen (siehe Modul 2) [104-106]. Die optimierte Aufnahme gezielt in die Hepatozyten und Wirkungsweise führen zu einer hohen Wirksamkeit bei gleichzeitig reduzierten systemischen Nebenwirkungen und damit verbesserter Verträglichkeit gegenüber Volanesorsen [39]. So stellt Olezarsen eine zielgerichtete und gut verträgliche Therapieoption zur Senkung der TG-Werte bei FCS dar.

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie Balance (NCT04568434) zeigte sich bereits ab Woche 5 eine effektive Reduktion der TG-Werte unter Behandlung mit Olezarsen (80 mg, n = 22 Patienten) im Vergleich zu Placebo (n = 23 Patienten) [39]. Die TG-Reduktion nach 6 Monaten stellt den primären Endpunkt der Studie dar und war mit einer Behandlungsdifferenz (Olezarsen 80 mg vs. Placebo) von -43,50 % (95 % KI: [-69,1; -17,9];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Olezarsen statistisch signifikant [39]. Sekundärer Endpunkt war die TG-Reduktion nach 12 Monaten, die mit einer Behandlungsdifferenz von -59,4 % [95 % KI: [-90,7; -28,1];  $p = 0,0002$ ) die Ergebnisse des primären Endpunkts bestätigt und für eine dauerhafte TG-Kontrolle spricht. (siehe Modul 4A) [39]. Darüber hinaus traten bis Monat 12 unter Olezarsen (80 mg) signifikant weniger akute Pankreatitis-Ereignisse auf als unter Placebo (RR: 0,6834; 95 % KI: [0,4911; 0,9509];  $p = 0,0094$ ) (siehe Modul 4A). Diese Ergebnisse belegen, dass Olezarsen das bei FCS stark erhöhte Risiko für akute Pankreatitiden signifikant senken kann [39]. In dem Zusammenhang wurde auch eine statistisch signifikante Reduktion des Pankreatitis-assoziierten Hospitalisierungsrisikos unter Behandlung mit Olezarsen (80 mg) im Zeitraum von 12 Monaten im Vergleich zu Placebo festgestellt (inverses relatives Risiko: 0,6834; 95 % KI: [0,4911; 0,9509];  $p = 0,0094$ ) (siehe Modul 4A).

Das einfache Anwendungsschema – eine subkutane Selbstinjektion mittels Fertigpen einmal monatlich – sowie das günstige Sicherheitsprofil unterstützen die Alltagstauglichkeit der Therapie zusätzlich [94]. In der Phase-3-Studie Balance wurden überwiegend milde Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet [39]. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Thrombozytopenien auf [39]. Verglichen mit Volanesorsen weist dies auf ein überlegenes Sicherheitsprofil hin. Zudem wurde unter Behandlung mit Olezarsen (80 mg) im Vergleich zu

Placebo signifikant weniger (4,5 % vs. 39 %) schwere unerwünschter Ereignisse festgestellt (siehe Modul 4A).

Im Dezember 2024 wurde Olezarsen in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) als erste gezielte medikamentöse Therapie zur Behandlung von FCS in Kombination mit Diät zugelassen [107]. Die Zulassung durch die EMA erfolgte am 17. September 2025. Diese Zulassung basiert auf den positiven Ergebnissen der Phase 3 Studie Balance [39].

### **Fazit**

Zusammenfassend stellt Olezarsen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des FCS dar. Es adressiert den bisher ungedeckten medizinischen Bedarf, indem es unabhängig von der LPL-Funktion pathologisch erhöhte TG-Werte senkt, das Risiko akuter Komplikationen wie Pankreatitiden signifikant reduziert, Hospitalisierungen signifikant reduziert und gleichzeitig Symptome lindert, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [39, 104, 108]. Mit seiner klinisch belegten Wirksamkeit, guten Verträglichkeit und einfachen monatlichen Anwendung definiert Olezarsen einen neuen wirksamen Therapieansatz für eine bislang kaum behandelbare und schwer belastende Erkrankung [39].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Olezarsen ist zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ angezeigt [94]. Gemäß Anlage III Nr. 35 der AM-RL wird Olezarsen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis von der GKV erstattet [95]. Aufgrund ihrer extrem erhöhten TG-Werte haben alle FCS-Patienten per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher umfasst die zu bewertende Zielpopulation alle erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS.

Da es sich bei FCS um eine genetisch bedingte, chronisch verlaufende Erkrankung handelt, ist die Betrachtung der Prävalenz, im Sinne der langfristig betroffenen Patientenzahl, von Relevanz für die Versorgungsplanung und gesundheitsökonomische Bewertung.

In dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Volanesorsen (Waylivra<sup>®</sup>, Vorgangsnummer 2019-08-15-D-469) aus dem Jahr 2019 wurden Prävalenzwerte des FCS i. H. v. 1–2 pro 1.000.000 Einwohnern zur Berechnung der Patientenzahlen verwendet [109], welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung [110] und den G-BA in seinem Beschluss bestätigt wurden [111]. Diese Schätzung stimmt ebenso mit den Angaben anderer Institutionen, wie dem britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [112], dem britischen National Institute for Health Research (NIHR) [113] und der US-amerikanischen National Organization for Rare Disorders (NORD) [114], überein. Zudem liegt aus dem Jahr 2015 ein Nutzenbewertungsverfahren zu Alipogentiparvovec (Glybera<sup>®</sup>, Vorgangsnummer 2014-11-01-D-138) vor. Glybera<sup>®</sup> wird aufgrund eines Marktrückzuges im Oktober 2017 jedoch nicht mehr in Deutschland vertrieben und ist daher für Patienten nicht mehr erhältlich. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Glybera<sup>®</sup> wurden Patienten mit *LPL*-Mutationen betrachtet [115–117]. Da *LPL*-Mutationen mehr als 80 % der für FCS relevanten Mutationen ausmachen (vgl. Abschnitt 3.2.1.2 Tabelle 3-1) [1, 26, 27], wird die Prävalenzschätzung aus der Alipogentiparvovec Nutzenbewertungsverfahren ergänzend herangezogen. Diese beläuft sich ebenfalls auf 1–2 pro 1.000.000 Einwohner [116, 117].

Die Aktualität der Prävalenz-Werte des FCS wurde im Folgenden überprüft und bestätigt. Es resultiert eine **Prävalenz-Spanne von 1–2 pro 1.000.000 Einwohnern für FCS**. Das FCS zählt somit zu den seltenen Leiden; der Orphan Drug Status von Olezarsen wurde durch die Zulassung am 17. September 2025 bestätigt [118].

### **Prävalenzangaben zu FCS aus der Literatur**

Zur Bestimmung der Prävalenz des FCS bei Erwachsenen wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt. Die im Rahmen dieser Recherche identifizierten Publikationen sind in Tabelle 3-4 aufgelistet. Aus der Literaturrecherche ergab sich, in Übereinstimmung mit vorherigen Verfahren in der Indikation [109, 110, 116, 117], eine limitierte Evidenzgrundlage, die nachfolgend beschrieben wird.

### ***Prävalenzberechnung anhand von Registerdaten aus dem Vereinigten Königreich***

Die Studie von Bashir et al., 2024 erfasst systematisch FCS-Fälle im Vereinigten Königreich [82]. Die Datengrundlage bildeten das britische FCS-Register sowie das „FCS International Quality Improvement and Service Evaluation Project“, in dem zusätzliche Daten aus vier weiteren spezialisierten FCS-Zentren im Vereinigten Königreich gesammelt wurden [82]. Ziel dieser Initiativen ist die strukturierte Erhebung der natürlichen Krankheitsverläufe sowie der bestehenden Versorgungslücken bei FCS seit Beginn der Registerführung im Jahr 2017 [82]. Bis zum Jahr 2024 wurden über beide Datenquellen insgesamt 74 Patienten mit genetisch bestätigtem FCS im Vereinigten Königreich dokumentiert [82]. Angaben zu Todesfällen liegen nicht vor, weshalb angenommen wird, dass keiner der Patienten bis zum Jahr 2024 verstorben ist [82]. Da in der Publikation keine Angaben zum minimalen Alter gemacht wurden [82], kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob alle Patienten  $\geq 18$  Jahre alt waren. Daher wird davon ausgegangen, dass sich die 74 FCS-Patienten auf alle Altersgruppen beziehen.

Unter der Annahme, dass alle FCS-Patienten aus dem Vereinigten Königreich in dem Register erfasst worden sind, kann ausgehend von einer geschätzten Gesamtbevölkerung des Vereinigten Königreichs von 69,1 Millionen im Jahr 2024 [119] eine **Prävalenz von etwa 1,1 pro 1.000.000 Einwohner** berechnet werden (eigene Berechnung) [120]. Dies liegt innerhalb der vom G-BA definierten Spanne von 1–2 pro 1.000.000 Einwohnern [109-111].

### ***Weitere Publikationen zur Prävalenz***

Alle weiteren im Rahmen der Recherche identifizierten Studien wurden aus der Prävalenzanalyse ausgeschlossen, da sie nicht den methodischen Anforderungen für eine belastbare Prävalenzschätzung von FCS der deutschen Gesamtbevölkerung  $\geq 18$  Jahren entsprachen (Tabelle 3-4). Ausschlussgründe waren:

- Die Erhebung beschränkte sich auf **pädiatrische Populationen** [121, 122]. Studien zur Prävalenz von FCS bei pädiatrischen Patienten wurden in diesem Dossier für die Prävalenzbestimmung ausgeschlossen, da Olezarsen ausschließlich für die Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist [94].

- Es wurde nur die **Kohortenprävalenz**, entsprechend dem Anteil von FCS-Patienten an Patienten mit sHTG, berichtet [64, 123, 124]. Diese Studien beziehen sich ausschließlich auf Patientenkohorten mit bereits bestehender sHTG. Sie geben daher keine Auskunft über die Prävalenz von FCS in der Allgemeinbevölkerung. Sie liefern vielmehr sogenannte Kohortenprävalenzen, die stark von der Auswahl der untersuchten Population und möglichen regionalen Besonderheiten beeinflusst sind. Aus diesem Grund wurden sie nicht in die Bewertung zur Abschätzung der FCS-Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung einbezogen.
- Die zugrunde liegende Studie berichtete eine **Krankenhausprävalenz** (Datensatz von 1–2 Kliniken) [125-129], wodurch die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung fraglich ist. Die Studien zur Krankenhausprävalenz wurden nicht zur Bestimmung der FCS-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, da sie auf Daten aus einzelnen Kliniken basieren. Solche Daten reflektieren die Häufigkeit von FCS innerhalb einer selektierten Patientengruppe mit besonderer Versorgungsstruktur und potenziell überdurchschnittlicher Krankheitslast, da sie sich auf eine Population potenziell erkrankter Personen mit Bedarf einer medizinischen Intervention im Sinne einer Krankenhausbehandlung beziehen. Somit liegt die Krankenhausprävalenz oberhalb der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Sie ist dadurch nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung und ermöglicht keine belastbare Schätzung der tatsächlichen Bevölkerungsprävalenz.
- Es werden nur japanische Patienten mit **LPLD** untersucht und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher [25]. Da regionale Unterschiede in der Häufigkeit des FCS bekannt sind [80, 130, 131], sollen vorzugsweise Quellen zu Prävalenzdaten der europäischen oder amerikanischen Bevölkerung herangezogen werden. Zudem werden Patienten mit LPLD analysiert, welche eine Teilpopulation des FCS darstellen.
- Die Prävalenzangabe beruht auf einer sehr **alten Publikation** aus dem Jahr 1978 [132]. Aufgrund des Alters der Publikation ist eine Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext fraglich ist.
- Es handelte sich um einen **Review** ohne nachvollziehbare Herleitung der zitierten Prävalenzangaben [24, 133-135]. Zur Prävalenzbestimmung sollen fundierte wissenschaftliche Daten herangezogen werden. Publikationen ohne ausreichende Information zur Herleitung der Prävalenzangaben, ohne Primärdaten oder ohne geeignete Quellenangaben werden daher nicht berücksichtigt.
- Es lag keine Vollpublikation, sondern lediglich ein **Konferenz-Abstract** vor [125, 136]. Eine nachvollziehbare methodische Bewertung ist anhand von Konferenz-Abstracts nicht möglich.

Anzumerken gilt, dass manche der genannten, ausgeschlossenen Publikationen zur Prävalenzbestimmung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) herangezogen wurden. So wurde im Verfahren zur Orphan Drug Designation von Olezarsen im Jahr 2024 (EMA/COMP/350725/2024) auf die Fachliteratur von Khavandi et al. 2018 und Pallazola et al.

2020 verwiesen [129, 136]. Die Schätzung der EMA basiert somit auf einer Krankenhausprävalenz und es ist auf Grund dessen davon auszugehen, dass diese Schätzung die tatsächliche Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung überschätzt. Weiterhin gilt zu erwähnen, dass viele der in Tabelle 3-4 genannten, ausgeschlossenen Studien keine genetische Bestätigung als diagnostisches Kriterium verwendeten, was zu einer zusätzlichen Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet führen kann.

Tabelle 3-4: Studien und Übersichtsarbeiten zu Prävalenzraten von FCS

| Quelle                                                     | Erhebungszeitraum | Referenzpopulation | Prävalenz pro 1.000.000 | Ausschlussgrund                                                                         |
|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zur Ableitung der Prävalenz herangezogene Literatur</b> |                   |                    |                         |                                                                                         |
| Bashir 2024 [82]                                           | 2017 – 2024       | UK                 | 1,1 <sup>a</sup>        | -                                                                                       |
| <b>Weitere, nicht berücksichtigte Literatur</b>            |                   |                    |                         |                                                                                         |
| Bardey 2024 [64]                                           | 2012 – 2019       | Deutschland        | NA                      | Kohortenprävalenz FCS von sHTG                                                          |
| Al-Ashwal 2024 [121]                                       | 2001 – 2018       | Saudi-Arabien      | NA                      | Pädiatrische Patienten                                                                  |
| Rodriguez 2023 [123]                                       | 2010 – 2020       | Kolumbien          | NA                      | Kohortenprävalenz FCS von sHTG                                                          |
| Pavanello 2022 [125]                                       | 2016 – 2018       | Italien            | 60                      | Konferenz Abstract ohne Vollpublikation; Krankenhausprävalenz                           |
| Németh 2022 [126]                                          | 2007 – 2014       | Ungarn             | 19,4                    | Krankenhausprävalenz                                                                    |
| Tripathi 2021 [127]                                        | 2009 – 2019       | USA                | 0,26–0,66               | Krankenhausprävalenz                                                                    |
| Warden 2020 [128]                                          | 2012 – 2017       | USA                | 1–2                     | Krankenhausprävalenz                                                                    |
| Pallazola 2020 [129]                                       | 2013 – 2017       | USA                | 13                      | Krankenhausprävalenz                                                                    |
| Dron 2020 [133]                                            | NA                | Kanada             | 3–5                     | Review; unklare Herleitung                                                              |
| Dron 2019 [124]                                            | NA                | Kanada/ USA        | NA                      | Kohortenprävalenz FCS von sHTG                                                          |
| Khavandi 2018 [136]                                        | 2008 – 2017       | USA                | 10                      | Keine Vollpublikation (Abstract zur Konferenz)                                          |
| Patni 2018 [122]                                           | 2005 – 2014       | USA                | NA                      | Pädiatrische Patienten                                                                  |
| Burnett 2017 [24]                                          | NA                | USA                | 1                       | Review; keine Quellenangabe                                                             |
| Tremblay 2014 [132]                                        | NA                | Kanada             | 1–2                     | Prävalenzangabe basierend auf Publikation von 1978                                      |
| Gaudet 2013 [134]                                          | NA                | USA                | 1–2                     | keine Primärdaten; Herleitung zitierter Quellen unklar                                  |
| Gotoda 2012 [25]                                           | NA                | Japan              | 1–2                     | Nur LPLD; kein eigener Datensatz; Übertragung auf deutschen Versorgungskontext unsicher |
| Yuan 2007 [135]                                            | NA                | NA                 | 1                       | Review; keine Quellenangabe                                                             |
| Nierman 2005 [137]                                         | NA                | Niederlande        | 2                       | Nur LPLD; keine Angabe für Herleitung                                                   |

| Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                    | Erhebungszeit-<br>raum | Referenz-<br>population | Prävalenz<br>pro<br>1.000.000 | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <sup>a</sup> eigene Berechnung beruhend auf Angaben der identifizierten FCS-Patienten. Keine Information über verstorbene Patienten bekannt.<br>Abkürzung: NA = <i>not available</i> (nicht verfügbar), UK = Vereinigtes Königreich, USA = Vereinigte Staaten von Amerika |                        |                         |                               |                 |

### **Regionale Unterschiede und Gründerpopulationen entsprechend der Literatur**

Die Prävalenz von FCS kann in bestimmten geografischen Regionen signifikant erhöht sein – insbesondere in Gründerpopulationen, in denen pathogene Mutationen häufiger vorkommen. Ein bekanntes Beispiel ist die Region Québec (Kanada), wo Studien eine 100-fach höhere Prävalenz im Vergleich zum globalen Durchschnitt dokumentieren [80, 130, 131].

### **Fazit**

Anhand von Registerdaten aus dem Vereinigten Königreich [82] ergibt sich für FCS eine Prävalenz von 1,1 pro 1.000.000 Einwohnern. Klinisch basierte Studien aus spezialisierten Lipidzentren zeigen zum Teil deutlich höhere Prävalenzraten, sind jedoch in ihrer Übertragbarkeit auf die deutsche Gesamtbevölkerung begrenzt. Basierend auf den zur Schätzung der Prävalenz herangezogenen Daten (Tabelle 3-5), wird der Einschätzung des G-BA aus den vorangegangenen Beschlüssen in der Indikation gefolgt und **für FCS eine Prävalenz-Spanne von 1–2 pro 1.000.000 Einwohner** in Deutschland angenommen.

Tabelle 3-5: Zur Schätzung der Prävalenz herangezogene Daten.

| Referenz                                                                                                                                                                                                                                                  | Land                 | Prävalenz pro 1.000.000<br>Einwohnern |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Bashir 2024 [82]                                                                                                                                                                                                                                          | Registerdaten aus UK | 1,1                                   |
| Vorherige Nutzenbewertungs-<br>verfahren [109-111, 115-117]                                                                                                                                                                                               | Deutschland          | 1–2                                   |
| NICE [112]                                                                                                                                                                                                                                                | UK                   |                                       |
| NIHR [113]                                                                                                                                                                                                                                                | UK                   |                                       |
| NORD [114]                                                                                                                                                                                                                                                | USA                  |                                       |
| <b>Gesamtspanne</b>                                                                                                                                                                                                                                       |                      | 1–2                                   |
| Abkürzungen: NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NIHR = National Institute for Health Research; NORD = National Organization for Rare Disorders; UK = United Kingdom (Vereinigtes Königreich); USA = Vereinigte Staaten von Amerika |                      |                                       |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in<br>der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten<br>in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Olezarsen (Tryngolza®)                                    | 70–140                                                                                  | 63–126                                                                                      |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Olezarsen ist zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ angezeigt [94] (Seite 1). Gemäß Anlage III der AM-RL wird Olezarsen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis von der GKV erstattet [95] (Seiten 15-16). Aufgrund ihrer extrem erhöhten TG-Werte haben alle FCS-Patienten per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher umfasst die zu bewertende Zielpopulation alle erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS.

Um die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, wurde wie folgt vorgegangen:

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der erwachsenen Einwohner in Deutschland wurde aus der Genesis-Datenbank des Statistischen Bundesamtes unter Verwendung der aktuellen Daten für das Jahr 2024 bestimmt („Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“, Code 12411-0005). Daraus ergibt sich, dass zum Stichtag vom 31. Dezember 2024 in Deutschland insgesamt 69.602.098 Menschen  $\geq 18$  Jahre alt waren [138]. Bei einer Prävalenz von 1–2 pro 1.000.000 Einwohnern ergibt sich daher eine **Spanne von 70–140 erwachsenen Patienten in der Zielpopulation** [120].

### Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die aktuellen Zahlen des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart für das Jahr 2024 verwendet [139] (Seite 83). Daraus ergibt sich, dass zum Stichtag vom 31. Dezember 2024 in Deutschland insgesamt 74.738.496 Personen (Mitglieder und Familienangehörige zusammen) in der GKV versichert waren [139] (Seite 83). Das entspricht einem Anteil von 89,42 % bei einer Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Menschen zum Stand 31. Dezember 2024 [138]. Bezieht man diesen Anteil von 89,42 % auf die Anzahl der erwachsenen Patienten in der Zielpopulation, **wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 63–126 geschätzt** [120].

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, ist die Spanne aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten bei den Angaben zur Zielpopulation mit einer hohen Unsicherheit belegt.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet FCS einen Beschluss zu dem Arzneimittel Volanesorsen (Waylivra) im Jahr 2020 gefasst [111]. Es wurde eine Prävalenzspanne von 1–2 pro 1.000.000 Einwohner angegeben, resultierend in einer Anzahl von 60–120 Patienten im Jahr für das Jahr 2019 [111] (Seite 9). **Die für Olezarsen ermittelte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2025 ist mit 63–126 Patienten damit vergleichbar und daher plausibel** [120].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Da FCS eine genetisch bedingte Erkrankung ist, die nicht direkt mit Umweltfaktoren oder demografischen Veränderungen zusammenhängt, wird innerhalb der nächsten fünf Jahre keine signifikante Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erwartet.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Olezarsen (Tryngolza®)                                       | Erwachsene Patienten mit genetisch<br>bestätigtem FCS                            | beträchtlich                | 63–126                                |
| Abkürzungen: FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom        |                                                                                  |                             |                                       |

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

Olezarsen ist zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ angezeigt [94]. Gemäß Anlage III der AM-RL wird Olezarsen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis von der GKV erstattet [95]. Aufgrund ihrer extrem erhöhten TG-Werte haben alle FCS-Patienten per se ein hohes Pankreatitis-Risiko (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher umfasst die zu bewertende Zielpopulation alle erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit genetisch bestätigtem FCS.

Bisher gibt es für diese Krankheit keine zugelassenen Behandlungsalternativen, die den therapeutischen Bedarf ausreichend decken (siehe Abschnitt 3.2.1.6). Aus diesem Grund besteht für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen. Somit entspricht die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der in Tabelle 3-6 angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

Die Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte anhand einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Embase sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3) wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt. Dabei wurde nach den Begriffen „FCS“, Familial chylomicronemia syndrome“, „lipoprotein lipase deficiency“ und „monogenic hypertriglyceridemia“ in Kombination mit den Begriffen „Incidence“, „Prevalence“, „Epidemiology“ und „registry data“ gesucht. Die Suche nach epidemiologischen Studien wurde zuletzt am 15. Juli 2025 durchgeführt.

Zudem wurde für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 auf öffentlich zugängliche Quellen zurückgegriffen. Diese umfassten Daten, die von dem Statistischen Bundesamt und dem Bundesamt für Soziale Sicherung zur Verfügung gestellt wurden (<https://datenbrowser.inek.org/>; [www.destatis.de](http://www.destatis.de)), sowie öffentliche Berichte des BMG ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Patel, R. S., Pasea, L., Soran, H., Downie, P., Jones, R. et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovascular Diabetology* 2022; 21(1): 102.
3. Moulin, P., Dufour, R., Aversa, M., Arca, M., Cefalù, 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.
4. 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.

5. 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.
6. Brown, W. V., Greten, H. Type I hyperlipoproteinaemia. *Clin Endocrinol Metab* 1973; 2(1): 73-80.
7. Brahm, A., Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia. *Nutrients* 2013; 5(3): 981-1001.
8. Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42(47): 4791-4806.
9. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): 3168-3209.
10. Pearson, G. J., Thanassoulis, G., Anderson, T. J., Barry, A. R., Couture, P. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021; 37(8): 1129-1150.
11. 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.
12. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111-188.
13. Berglund, L., Brunzell, J. D., Goldberg, A. C., Goldberg, I. J., Sacks, F. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 2969-2989.
14. Rashid, N., Sharma, P. P., Scott, R. D., Lin, K. J., Toth, P. P. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10(4): 880-890.
15. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. , S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen. URL: <http://www.aerztenetz-bad-berleburg.de/images/S2k-Leitlinie-Hyperlipidaemien-Kinder-Jugendliche.pdf>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2015

16. Toth, P. P., Grabner, M., Ramey, N., Higuchi, K. Clinical and economic outcomes in a real-world population of patients with elevated triglyceride levels. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 790-797.
17. Saadatagah, S., Larouche, M., Naderian, M., Nambi, V., Brisson, D. et al. Recognition and management of persistent chylomicronemia: A joint expert clinical consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol* 2025; 22: 100978.
18. Stroes, E., Moulin, P., Parhofer, K. G., Rebours, V., Löhr, J. M. et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements* 2017; 23: 1-7.
19. Chyzhyk, V., Brown, A. S. Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2020; 30(2): 80-85.
20. 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.
21. 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.
22. Perera, S. D., Hegele, R. A. Genetic variation in apolipoprotein A-V in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2024; 35(2): 66-77.
23. 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.
24. Burnett, J. R., Hooper, A. J., Hegele, R. A., Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2017
25. Gotoda, T., Shirai, K., Ohta, T., Kobayashi, J., Yokoyama, S. et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(1): 1-12.
26. 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.
27. Hegele, R. A., Borén, J., Ginsberg, H. N., Arca, M., Aversa, M. et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8(1): 50-67.

28. Perera, S. D., Wang, J., McIntyre, A. D., Hegele, R. A. Variability of longitudinal triglyceride phenotype in patients heterozygous for pathogenic APOA5 variants. *J Clin Lipidol* 2023; 17(5): 659-665.
29. Marcais, C., Verges, B., Charriere, S., Pruneta, V., Merlin, M. et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2862-2869.
30. Feingold, K. R., Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
31. Brown, E. E., Sturm, A. C., Cuchel, M., Braun, L. T., Duell, P. B. et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology* 2020; 14(4): 398-413.
32. Rifkind, B. M., Segal, P. Lipid Research Clinics Program Reference Values for Hyperlipidemia and Hypolipidemia. *JAMA* 1983; 250: 1869-1872.
33. Packard, C. J., Boren, J., Taskinen, M. R. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 252.
34. Connor, S. L., Connor, W. E., Sexton, G., Calvin, L., Bacon, S. The effects of age, body weight and family relationships on plasma lipoproteins and lipids in men, women and children of randomly selected families. *Circulation* 1982; 65(7): 1290-1298.
35. Parhofer, K. G., Laufs, U. Diagnose und Therapie der Hypertriglyceridämie. *Deutsches Ärzteblatt* 2019; 166: 825-832.
36. Hansen, S. E. J., Varbo, A., Nordestgaard, B. G., Langsted, A. Hypertriglyceridemia-Associated Pancreatitis: New Concepts and Potential Mechanisms. *Clin Chem* 2023; 69(10): 1132-1144.
37. Spagnuolo, C. M., Wang, J., McIntyre, A. D., Kennedy, B. A., Hegele, R. A. Comparison of Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome and Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(4): 1158-1165.
38. 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.
39. Stroes, 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.
40. Watts, G. F., Rosenson, R. S., Hegele, R. A., Goldberg, I. J., Gallo, A. et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med* 2025; 392(2): 127-137.

41. Lu, M. L. R. Y., Agito, M. D. Triglyceride-induced Pancreatitis: Diagnostic and Therapeutic Approach Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy 2016; 1(1): 1-5.
42. MSD Manuals, Lewis, J. L. Laktatazidose. URL: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/s%C3%A4ure-basen-regulation-und-st%C3%B6rungen/laktatazidose>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
43. Feingold, K. R., Pancreatitis Secondary to Hypertriglyceridemia. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279082/>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2022
44. Charley, E., Dinner, B., Pham, K., Vyas, N. Diabetes as a consequence of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2023; 29(31): 4736-4743.
45. De Villers-Lacasse, A., Paquette, M., Baass, A., Bernard, S. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chylomicronemia syndromes. J Clin Lipidol 2023; 17(4): 475-482.
46. Falko, J. M. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. Endocr Pract 2018; 24(8): 756-763.
47. Bashir, B., Pasha, R., Kamath, A., Wang, J., Malik, R. A. et al. Neurodegeneration in familial chylomicronemia syndrome. Journal of Clinical Lipidology 2025; 19(4): 1119-1128.
48. Jain, S., Goyal, A., Kumar, V. Lipaemia retinalis in familial chylomicronaemia syndrome. The Lancet 2018; 392(10148): e7.
49. Valdivielso, P., Ramírez-Bueno, A., Ewald, N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. European Journal of Internal Medicine 2014; 25(8): 689-694.
50. Williams, L., Wilson, D. P. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome. J Clin Lipidol 2016; 10(3): 462-465.
51. Fischer, S., Müller-Wieland, D., Mennicken, G., Julius, U., Beil, F. U. et al. Diagnostik und Therapie des Chylomikronämie-Syndroms. Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5(06): 358-363.
52. Pedersen, S. B., Langsted, A., Nordestgaard, B. G. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. JAMA Intern Med 2016; 176(12): 1834-1842.
53. Hansen, S. E. J., Madsen, C. M., Varbo, A., Nordestgaard, B. G. Low-Grade Inflammation in the Association between Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis: A Study of More Than 115000 Individuals from the General Population. Clin Chem 2019; 65(2): 321-332.
54. Vlachos, B., Julve, J., Genua, I., Fernandez-Camins, B., Real, J. et al. Hypertriglyceridemia and its relationship with all-cause mortality and pancreatitis: Results from a large retrospective clinical registry. J Clin Lipidol 2025; 19(4): 922-930.

55. de Pretis, N., Amodio, A., Frulloni, L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J* 2018; 6(5): 649-655.
56. Paquette, M., Bernard, S., Hegele, R. A., Baass, A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis* 2019; 283: 137-142.
57. Gaudet, D., Blom, D. J., Bruckert, E., Stroes, E. S. G., Kastelein, J. J. P. et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results From a Survey of Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology* 2016; 10: 680-681.
58. 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. *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(4): 898-907.e2.
59. Arca, M., Veronesi, C., D'Erasmus, L., Borghi, C., Colivicchi, F. et al. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(19): e015801.
60. 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.
61. Belhassen, M., Van Ganse, E., Nolin, M., Bérard, 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.
62. 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.
63. Paquette, M., Amyot, J., Fantino, M., Baass, A., Bernard, S. Rare Variants in Triglycerides-Related Genes Increase Pancreatitis Risk in Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(9): e3473-e3482.
64. Bardey, F., Rieck, L., Spira, D., März, W., Binner, P. et al. Clinical characterization and mutation spectrum of patients with hypertriglyceridemia in a German outpatient clinic. *J Lipid Res* 2024; 65(7): 100589.
65. 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): 1497-1503.
66. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D. et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-111.

67. Lachaine, J., Gaudet, D., Miron, A., Tremblay, K. Hospitalizations In Hyperchylomicronemia Patients In Quebec, Canada; Results From A Real-World Observational Study. *Value in Health* 2015; 18(7): A679.
68. Gelrud, A., Williams, K. R., Hsieh, A., Gwosdow, A. R., Gilstrap, A. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017; 15(11): 879-887.
69. 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 Journal of Rare Diseases* 2023; 18(1): 316.
70. 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.
71. Sisman, G., Erzin, Y., Hatemi, I., Caglar, E., Boga, S. et al. Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: a single-center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13(2): 209-214.
72. Vipperla, K., Somerville, C., Furlan, A., Koutroumpakis, E., Saul, M. et al. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(1): 77-85.
73. Symersky, T., van Hoorn, B., Masclee, A. A. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *Jop* 2006; 7(5): 447-453.
74. Nøjgaard, C., Becker, U., Matzen, P., Andersen, J. R., Holst, C. et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas* 2011; 40(8): 1195-200.
75. Davidson, D., Slota, C., Vera-Llonch, M., Brown, T. M., Hsieh, A. et al. Development of a novel PRO instrument for use in familial chylomicronemia syndrome. *J Patient Rep Outcomes* 2021; 5(1): 72.
76. Rosenson, R. S., Shott, S., Lu, L., Tangney, C. C. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med* 2001; 110(6): 488-492.
77. de Man, F. H., Weverling-Rijnsburger, A. W. E., van der Laarse, A., Smelt, A. H. M., Jukema, J. W. et al. Not Acute but Chronic Hypertriglyceridemia Is Associated With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3): 744-750.
78. Fox, R. S., Peipert, J. D., Vera-Llonch, M., Phillips, G., Cella, D. PROMIS® and Neuro-QoL(TM) measures are valid measures of health-related quality of life among patients with familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18(4): 231-238.
79. Fox, R., Peipert, J., Montserrat, L., Hsieh, A., Phillips, G. et al. PROMIS Measure Captures Perceived Cognitive Impairment Associated with Familial Chylomicronemia Syndrome. *Journal of Clinical Lipidology* 2020; 14(4): 561-562.

80. Gaudet, D., Stevenson, M., Komari, N., Trentin, G., Crowson, C. et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids in Health and Disease* 2020; 19(1): 120.
81. 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.
82. Bashir, B., Downie, P., Forrester, N., Wierzbicki, A. S., Dawson, C. et al. Ethnic Diversity and Distinctive Features of Familial Versus Multifactorial Chylomicronemia Syndrome: Insights From the UK FCS National Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024; 44(11): 2334-2346.
83. Hegele, R. A., Ahmad, Z., Ashraf, A., Baldassarra, A., Brown, A. S. et al. Development and validation of clinical criteria to identify familial chylomicronemia syndrome (FCS) in North America. *J Clin Lipidol* 2025; 19(1): 83-94.
84. März, W., Scharnagl, H., Kleber, M., Silbernagel, G., Nauck, M. et al. Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148: e120–e145.
85. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ICD-10-GM Version 2025 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
86. Meißner, T. Chylomikronämie-Syndrom: viel zu viel Fett im Blut. *Pädiatrie* 2022; 34(2): 63-63.
87. Ariza, M. J., Valdivielso, P. Familial chylomicronemia syndrome in children: a diagnosis challenge. *Transl Pediatr* 2022; 11(11): 1743-1747.
88. Neelamekam, S., Kwok, S., Malone, R., Wierzbicki, A. S., Soran, H. The impact of lipoprotein lipase deficiency on health-related quality of life: a detailed, structured, qualitative study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12(1): 156.
89. Goldberg, R. B., Chait, A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 593931.
90. Williams, L., Rhodes, K. S., Karmally, W., Welstead, L. A., Alexander, L. et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(4): 908-919.
91. Mach, F., Koskinas, K. C., Roeters van Lennep, J. E., Tokgozoglu, L., Badimon, L. et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025; 46(42): 4359–4378.
92. 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.

93. Viatris Healthcare GmbH, Lipidil® 200 mg. Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004988/lipidil-r-200-mg>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. Stand: April 2022
94. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation. Stand: 06.11.2025.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie/(AM-RL), Stand: 9. Oktober 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1036/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen\\_2025-10-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1036/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-10-09.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11949/2025-10-07\\_AM-RL-III\\_SNV\\_Nr-35-Lipidsenker\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11949/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7463/2025-10-07\\_AM-RL-III\\_SNV\\_Nr-35-Lipidsenker.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7463/2025-10-07_AM-RL-III_SNV_Nr-35-Lipidsenker.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
98. European Medicines Agency (EMA), Waylivra EPAR - Public Assessment Report. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/waylivra-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2019
99. 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190503144371/anx_144371_de.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
100. Witztum, J. L., Gaudet, D., Arca, M., Jones, A., Soran, H. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: Long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *Journal of Clinical Lipidology* 2023; 17(3): 342-355.
101. Gaudet, D., Digenio, A., Alexander, V. J., Arca, M., Jones, A. F. et al. The APPROACH Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Volanesorsen Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Atherosclerosis* 2017; 263: e10.
102. 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.

103. European medicines Agency (EMA), Glybera. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2017
104. Watts, G. F. Shooting the Messenger to Treat Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2024; 390(19): 1818-1823.
105. 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.
106. 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.
107. U.S. Food & Drug Administration (FDA), FDA approves drug to reduce triglycerides in adult patients with familial chylomicronemia syndrome. URL: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-triglycerides-adult-patients-familial-chylomicronemia-syndrome>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
108. 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.
109. Akcea Therapeutics Germany GmbH, Volanesorsen (Waylivra®) - Modul 3A Familiäres Chylomikronämiesyndrom. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3194/2019-08-12\\_Modul3A\\_Volanesorsen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3194/2019-08-12_Modul3A_Volanesorsen.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2019
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), IQWiG-Berichte – Nr. 835: Volanesorsen (familiäres Chylomikronämiesyndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3198/2019-08-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Volanesorsen\\_D-469.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3198/2019-08-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Volanesorsen_D-469.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2019
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Volanesorsen URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4178/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Volanesorsen\\_D-469\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4178/2020-02-20_AM-RL-XII_Volanesorsen_D-469_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2020
112. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Volanesorsen for treating familial chylomicronaemia syndrome URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst13/resources/volanesorsen-for-treating-familial-chylomicronaemia-syndrome-pdf-50216257168837>, [Aufgerufen am: 06.03.2025]. 2020
113. NIHR Health Technology Briefing March 2025, Plozasiran for treating familial chylomicronaemia syndrome URL: <https://io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2025/03/34037->

Plozasiran-for-Familial-Chylomicronaemia-Syndrome-V1.0-MAR2025-NON-CONF.pdf,  
[Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

114. National Organization for Rare Disorders (NORD), Familial Chylomicronemia Syndrome. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-chylomicronemia-syndrome/#complete-report>, [Aufgerufen am: 13.11.2025]. 2025

115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alipogentiparvovec. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2250/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Alipogentiparvovec\\_2014-11-01-D-138\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2250/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvovec_2014-11-01-D-138_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2015

116. Chiesi GmbH, Alipogentiparvovec (Glybera®) - Modul 3A. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-701/2014-10-24\\_Modul3A\\_Alipogentiparvovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-701/2014-10-24_Modul3A_Alipogentiparvovec.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2014

117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Alipogentiparvovec – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-704/2015-01-27\\_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG\\_Alipogentiparvovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-704/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Alipogentiparvovec.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2015

118. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Orphan Maintenance Assessment Report - Tryngolza (olezarsen sodium) - Treatment of familial chylomicronemia syndrome - EU/3/24/2973. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tryngolza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

119. Statista, Großbritannien: Gesamtbevölkerung von 1950 bis 2023 und Prognosen bis 2050 (in Millionen Einwohner). URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/19319/umfrage/gesamtbevoelkerung-in-grossbritannien/>, [Aufgerufen am: 15.03.2025]. 2025

120. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) Modul 3A: Olezarsen (Tryngolza®). Berechnungen zur Prävalenz 2025.

121. Al-Ashwal, A., AlHelal, M., AlSagheir, A., Alfattani, A., Ramzan, K. et al. Clinical and molecular characterization of familial chylomicronemia in Saudi patients: a retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1439862.

122. Patni, N., Li, X., Adams-Huet, B., Garg, A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol* 2018; 12(2): 305-310.

123. Rodriguez, F. H., Estrada, J. M., Quintero, H. M. A., Nogueira, J. P., Porras-Hurtado, G. L. Analyses of familial chylomicronemia syndrome in Pereira, Colombia 2010-2020: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2023; 22(1): 43.

124. Dron, J. S., Wang, J., Cao, H., McIntyre, A. D., Iacocca, M. A. et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019; 13(1): 80-88.
125. Pavanello, C., Pazzucconi, F., Turri, M., De Maria, R., Calabresi, L. Searching for hypertriglyceridemia through routine laboratory test exploitation. *Atherosclerosis* 2022; 355: 5.
126. Németh, Á., Harangi, M., Daróczy, B., Juhász, L., Paragh, G. et al. Identifying Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome Using FCS Score-Based Data Mining Methods. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(15): 4311.
127. Tripathi, M., Wong, A., Solomon, V., Yassine, H. N. The prevalence of probable familial chylomicronemia syndrome in a southern california population. *Endocr Pract* 2021; 27(1): 71-76.
128. Warden, B. A., Minnier, J., Duell, P. B., Fazio, S., Shapiro, M. D. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? *J Clin Lipidol* 2020; 14(2): 201-206.
129. Pallazola, V. A., Sajja, A., Derenbecker, R., Ogunmoroti, O., Park, J. et al. Prevalence of familial chylomicronemia syndrome in a quaternary care center. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(19): 2276-2278.
130. Bchetnia, M., Bouchard, L., Mathieu, J., Campeau, P. M., Morin, C. et al. Genetic burden linked to founder effects in Saguenay-Lac-Saint-Jean illustrates the importance of genetic screening test availability. *J Med Genet* 2021; 58(10): 653-665.
131. Gagné, C., Brun, L. D., Julien, P., Moorjani, S., Lupien, P. J. Primary lipoprotein-lipase-activity deficiency: clinical investigation of a French Canadian population. *Cmaj* 1989; 140(4): 405-411.
132. Tremblay, K., Dubois-Bouchard, C., Brisson, D., Gaudet, D. Association of CTRC and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Front Genet* 2014; 5: 90.
133. Dron, J. S., Hegele, R. A. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 455.
134. Gaudet, D., Signorovitch, J., Swallow, E., Fan, L., Tremblay, K. et al. Medical resource use and costs associated with chylomicronemia. *J Med Econ* 2013; 16(5): 657-666.
135. Yuan, G., Al-Shali, K. Z., Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Cmaj* 2007; 176(8): 1113-1120.
136. Khavandi, M., Victory, J., Myerson, M. Prevalence of Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Are We Underestimating? *Journal of Clinical Lipidology* 2018; 12(2): 529-530.
137. Nierman, M. C., Rip, J., Twisk, J., Meulenberg, J. J., Kastelein, J. J. et al. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63(1): 14-19.

138. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre (Code: 12411-0005). URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>, [Aufgerufen am: 13.11.2025]. 2025

139. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                        | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus                                            | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS         | Kontinuierlich: 1 Einzeldosis-Fertipen (80 mg) 1x pro Monat | 12                                                               | 1 Tag                                                           | 12                                                           |
| <i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> |                                                            |                                                             |                                                                  |                                                                 |                                                              |
| Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            |                                                             |                                                                  |                                                                 |                                                              |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Laut Fachinformation wird Olezarsen einmal monatlich mittels eines Einweg-Fertipens mit einer Einzeldosis von 80 mg subkutan verabreicht [1]. Pro Jahr (12 Monate) ergibt sich somit eine Anzahl von 12 Behandlungstagen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit einer zVT entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche nicht benannt werden muss (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten gruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                 | Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS          | 12                                                           | 80 mg                                      | 960 mg<br>≙ 12 Packungen pro Jahr                                                                                                                                                                              |
| Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom                                  |                                                             |                                                              |                                            |                                                                                                                                                                                                                |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation wird Olezarsen einmal monatlich mittels eines Einweg-Fertigpens mit einer Einzeldosis von 80 mg subkutan verabreicht [1]. Dies entspricht 12 Packungen à 80 mg pro Jahr und einem Jahresverbrauch von 960 mg [2]. Es fällt kein Verwurf an.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder<br>andere geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                        |
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Olezarsen, 80 mg Fertigspritze<br>PZN: 20026183<br>AVP: 29.799,06 € inkl. MwSt                                                                                                                                                                         | 28.098,75 €<br>(Abgezogene Rabatte: 1,77 € <sup>a</sup> ,<br>1.698,54 € <sup>b</sup> ) |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                        |
| Nicht zutreffend. <sup>c,d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                                      |
| <sup>a</sup> Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V.<br><sup>b</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<br><sup>c</sup> Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.<br>Abkürzungen: AVP = Apothekenverkaufspreis; MwSt = Mehrwertsteuer; PZN = Pharmazentralnummer; SGB = Sozialgesetzbuch |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                        |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-10 aufgeführten Werte zeigen den Apothekenverkaufspreis (AVP, einschließlich 19 % Mehrwertsteuer) sowie die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für Olezarsen. Olezarsen wird in einer Packungsgröße von 1 Fertipen à 80 mg Olezarsen vertrieben.

Zum 01. Dezember 2025 beträgt der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für eine Packung mit einer Fertigspritze à 80 mg Olezarsen (Tryngolza®) 24.264,84 € [3]. Basierend auf der Arzneimittelpreisverordnung wird daraus unter Berücksichtigung des Großhandelszuschlags (3,15 % des ApU, maximal 37,80 € zuzüglich eines Festzuschlags von 0,73 €), des Apothekenzuschlags (Festzuschlag von 3 % auf den Apothekeneinkaufspreis zuzüglich eines Fixbetrags von 8,35 € zuzüglich 0,21 € zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes zuzüglich 0,20 € zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen), sowie 19 % Mehrwertsteuer (MwSt) ein AVP von 29.799,06 € berechnet [2].

Zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten für die GKV werden von diesem AVP die gesetzlich festgelegten Rabatte abgezogen. Diese umfassen einen Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 %, sowie den Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Daraus ergeben sich tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 28.098,75 € (entspricht 28.098,75 € abzüglich 1.698,54 € Herstellerrabatt und 1,77 € Apothekenabschlag) [2, 3].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                      | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS         | Nicht zutreffend.                         | Nicht zutreffend.                                                             | Nicht zutreffend.                                                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |
| Nicht zutreffend. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |
| <sup>a</sup> Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.<br>Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom |                                                            |                                           |                                                                               |                                                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß Fachinformation sind im Rahmen der Behandlung mit Olezarsen (Tryngolza®) bei genetisch bestätigtem FCS keine weiteren ärztlichen Leistungen erforderlich, die zusätzliche Kosten für die GKV verursachen [1].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Kosten pro Leistung in Euro</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Nicht zutreffend.</i>                                   | <i>Nicht zutreffend.</i>           |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen während der Behandlung von erwachsenen FCS-Patienten mit Olezarsen (Tryngolza®) an [1].

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                      | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                            |                                                     |                                           |
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS         | Nicht zutreffend.                                   | Nicht zutreffend.                         |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                            |                                                     |                                           |
| <i>Nicht zutreffend.<sup>a</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                          | -                                                   | -                                         |
| <sup>a</sup> Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.<br>Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom |                                                            |                                                     |                                           |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                                                                                                                                                                                                                                                      | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                             |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Olezarsen (Tryngolza®)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem FCS          | 337.185,06 €                                    | Nicht zutreffend.                                                            | Nicht zutreffend.                                                                 | 337.185,06 €                             |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                             |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| Nicht zutreffend. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |
| <sup>a</sup> Gemäß § 35a SGB V Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.<br>Abkürzungen: FCS = Familiäres Chylomikronämie-Syndrom |                                                             |                                                 |                                                                              |                                                                                   |                                          |

Olezarsen wird als Fertiglösung in einem Fertigpen à 80 mg geliefert [1]. Daher fallen keine Kosten für sonstige GKV-Leistungen an.

Olezarsen wird einmal pro Monat subkutan mit einer Einzeldosis von 80 mg verabreicht mittels eines Einweg-Fertigpens gegeben [1]. Bei 12 Behandlungen im Jahr werden 12 Packungen à Einzel-Fertigpens à 80 mg benötigt. Die Kosten für die GKV pro Patienten belaufen sich bei einem GKV-netto-Preis von 28.098,75 € pro Packung mit 1x 80 mg/Fertigpen auf 337.185,06 € jährlich [2]. Zusätzliche erforderliche GKV-Leistungen entstehen nicht.

Die Therapie mit Olezarsen für erwachsene Patienten mit FCS als Ergänzung zur diätetischen Therapie, führt zu Jahrestherapiekosten von **337.185,06 €** [2].

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, besteht im Anwendungsgebiet von Olezarsen weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit bietet Olezarsen das Potenzial, die Versorgungssituation betroffener Patienten nachhaltig zu verbessern.

Die klinischen Studien zu Olezarsen belegen ein gutes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo [4], wobei die vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung in Modul 4A dargestellt wird. Basierend auf den vorteilhaften Sicherheitscharakteristika ist von einem maximalen Versorgungsanteil von 63–126 Patienten, entsprechend allen Patienten der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation, auszugehen. Einschränkend ist hier anzumerken, dass Patienten, die für eine Behandlung mit Olezarsen in Frage kommen, gegebenenfalls zum jetzigen Zeitpunkt mit Volanesorsen behandelt werden. Daraus resultierend ist eine nähere Quantifizierung des Versorgungsanteils für Olezarsen nicht möglich.

### Gegenanzeigen

Olezarsen ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selbst oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile [1].

### Therapieabbrüche

Gemäß Fachinformation werden Patienten im Anwendungsgebiet mit Olezarsen kontinuierlich behandelt. Wird nach 6 Monaten kein Ansprechen auf die Behandlung verzeichnet, ist ein Absetzen in Betracht zu ziehen [1]. Die Therapie ist im Fall von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion unverzüglich abzusetzen [1]. Eine genaue Einschätzung der Auswirkung von Therapieabbrüchen auf den Versorgungsanteil von Olezarsen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Die klinischen Studien zu Olezarsen belegen ein gutes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo [4].

### Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Olezarsen ist sowohl im stationären als auch im ambulanten Versorgungsbereich einsetzbar. Da für die Anwendung des Fertigpens keine stationäre Aufnahme erforderlich ist, ist davon auszugehen, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten und/oder häuslichen Umfeld erfolgt. Der Anteil der Patienten, die im stationären Sektor mit Olezarsen behandelt werden, dürfte daher gering sein.

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

Es ergeben sich keine Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der durchschnittliche Jahresverbrauch wurden der aktuellen Fachinformation von Olezarsen mit Stand vom 11. November 2025 entnommen [1]. Die Preise des Arzneimittels wurden der LauerTaxe mit Stand 01. Dezember 2025 entnommen [3].

Zur Berechnung des Versorgungsanteils wurden klinische Daten zu Olezarsen und Volanesorsen, sowie die Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels von Volanesorsen herangezogen [4].

**3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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.*

1. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation. Stand: 06.11.2025.
2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) Modul 3A: Olezarsen (Tryngolza®). Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten 2025.
3. LauerTaxe, Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. PZN 20026183. . URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, [Aufgerufen am: 27.11.2025]. Stand 01. Dezember 2025
4. Stroes, 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.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Tryngolza® entnommen [1]. 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  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $\geq 30$  bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 [ULN, *upper limit of normal*] 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 abubrechen 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 (GalNAc) hat, wurde in sehr geringen Mengen in der Milch von lactierenden 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.*

In Anhang IIB der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation ist angegeben, dass es sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel handelt [2].

Im Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist dazu beschrieben [2]: „Patienten und/oder Betreuungspersonen müssen eine Einweisung in die Anwendung dieses Arzneimittels entsprechend der ausführlichen Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage erhalten. [...] Eine Gebrauchsanweisung zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung ist in Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu finden.“

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [2]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorisation Holder [MAH]) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der EPAR-Produktinformation genannt [2]:

- **Risk-Management-Plan (RMP)**

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Die Informationen des folgenden Abschnitts wurden dem EPAR von Tryngolza® entnommen [3].

### Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen [3]

Im EPAR wird die folgende Tabelle 3-15 hinsichtlich der Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt. Es werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung genannt, die über die Routineaktivitäten hinausgehen.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Risikominimierenden Maßnahmen

| Sicherheitsbedenken                    | Maßnahme zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                          | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b> |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Keine                                  | -                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>    |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hepatotoxizität                        | Routine Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflichtig</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur gezielten Nachverfolgung von spezifischen Nebenwirkungen</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> |
| Nierentoxizität                        | Routine Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflichtig</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur gezielten Nachverfolgung von spezifischen Nebenwirkungen</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> |

| Sicherheitsbedenken                                                                                                  | Maßnahme zur Risikominimierung                                                                                                                                                                                                          | Aktivitäten zur Pharmakovigilanz                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thrombozytopenie                                                                                                     | Routine Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflichtig</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen zur gezielten Nachverfolgung von spezifischen Nebenwirkungen</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> |
| <b>Fehlende Informationen</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Verwendung während der Schwangerschaft                                                                               | Routine Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Verschreibungspflichtig</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                   |
| Langzeitsicherheit                                                                                                   | Routine Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                           | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>                                                                   |
| Abkürzungen: PL = Beipackzettel; SmPC = Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels<br>Quelle: EPAR Table 94, 95 [3] |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die sich neben der in der Zusammenfassung des Arzneimittels genannten Angaben, hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Tryngolza® ergeben.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: Die deutsche Fachinformation [1], die EPAR-Produktinformation [2] und sowie der EPAR [3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation. Stand: 06.11.2025.
2. 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](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tryngolza-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
3. European Medicines Agency (EMA), Olezarsen EPAR - Public Assessment Report. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tryngolza-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num-<br>mer                                           | Bezeichnung der ärztlichen<br>Leistung                                                                                                                                                                                                                                         | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad<br>(kann/sollte/soll/muss/ist et cetera)<br>und Angabe der genauen<br>Textstelle (Seite, Abschnitt)                | Einstufung aus<br>Sicht des pharma-<br>zeutischen Unter-<br>nehmers, ob es<br>sich um eine<br>zwingend<br>erforderliche Lei-<br>stung handelt<br>(ja/nein) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11513<br>oder<br>11518                                | Postnatale Mutationssuche zum<br>Nachweis oder Ausschluss einer<br>krankheitsrelevanten oder<br>krankheitsauslösenden<br>konstitutionellen genomischen<br>Mutation<br>oder<br>Untersuchung auf eine oder mehrere<br>in der Familie bekannte<br>konstitutionelle Mutationen(en) | Olezarsen ist angezeigt zur<br>„Anwendung bei erwachsenen<br>Patienten ergänzend zu einer Diät<br>zur Behandlung des genetisch<br>bestätigten familiären<br>Chylomikronämie-Syndroms<br>(FCS)“. [1] | Ja                                                                                                                                                         |
| Abkürzungen: FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Olezarsen ist indiziert zur „Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS)“ [1].

Entsprechend muss die FCS-Diagnose genetisch bestätigt werden. Darüber hinaus sind laut Fachinformation mit Stand 06. November 2025 keine weiteren ärztlichen Leistungen erforderlich [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.*

Alle erforderlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten [2].

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

Es wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 30.09.2025 (Stand: 4. Quartal 2025) verwendet [2].

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

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

Alle erforderlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM enthalten [2].

**3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Tryngolza 80 mg Injektionslösung im Fertigpen. Fachinformation. Stand: 06.11.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 4. Quartal 2025. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen*

*Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nr.                                                                                                       | Studientitel                     | Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>                       | Status        | Bei laufenden Studien:<br>Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie<br>[ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                         | Balance-Studie (ISIS 678354-CS3) | Clinicaltrials.gov (NCT04568434) [1]<br>Clinicaltrialsregister.eu (EUCTR2020-002536-67-DE) [2]<br>WHO-ICTRP [3] | abgeschlossen | Nicht zutreffend.                        | ja                            | [4]               | 66                                                  | 0                                                      |
| 2                                                                                                         | ISIS678354-CS7                   | Clinicaltrials.gov (NCT05185843) [5]<br>Clinicaltrialsregister.eu (EUCTR2021-003635-29-SE) [6]<br>WHO-ICTRP [7] | laufend       | 28. Februar 2023                         | ja                            | [8]               | 24                                                  | 0                                                      |
| 3                                                                                                         | ISIS678354-CS13                  | Clinicaltrials.gov (NCT05130450) [9]<br>Clinicaltrialsregister.eu (EUCTR 2021-003280-95) [10]<br>WHO-ICTRP [11] | laufend       | 10. Oktober 2023                         | ja                            | [12]              | 60                                                  | 0                                                      |
| <b>Gesamt</b>                                                                                             |                                  |                                                                                                                 |               |                                          |                               |                   | <b>150</b>                                          | <b>0</b>                                               |
| <b>In Prozent (%)</b>                                                                                     |                                  |                                                                                                                 |               |                                          |                               |                   |                                                     | <b>0</b>                                               |
| <sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) |                                  |                                                                                                                 |               |                                          |                               |                   |                                                     |                                                        |

Alle Patienten, die eine beliebige Dosis Olezarsen in den zulassungsrelevanten klinischen Studien bekamen und die gemäß dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet eine FCS-Diagnose hatten, waren in den klinischen Studien CS3 und/ oder nachfolgend in den Open Label-Extension-Studien C7 und C13 eingeschlossen. Davon wurden 0 % der Prüfungsteilnehmer aus Deutschland rekrutiert.

**3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Clinicaltrials.gov, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) (BALANCE). NCT04568434. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568434?term=ISIS678354-CS3&rank=1>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
2. EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). 2020-002536-67. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002536-67>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
3. WHO-ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of AKCEA-APOCIII-LRx Administered to Patients With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002536-67-DE>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
4. Ionis Pharmaceuticals Inc ISIS 678354-CS3 Table 14.1.4.1 Demographic and Baseline Characteristics - Country. Cut-off 14 July 2023.
5. ClinicalTrials.gov, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRX) Administered to Adults With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated With Volanesorsen. NCT05185843. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185843?term=ISIS678354-CS7&rank=1>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2024
6. EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Safety Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated with Volanesorsen (ISIS 304801). 2021-003635-29. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ISIS678354-CS7>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2022
7. WHO-ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. A safety study of an investigational medicinal product AKCEA-APOCIII-LRX administered under the skin to patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) previously treated with Volanesorsen (ISIS 304801). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003635-29-SE>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025

8. Ionis Pharmaceuticals Inc ISIS 678354-CS7 Table 14.1.4.1 Demographic and Baseline Characteristics - Country. Cut-off 31 May 2023.
9. ClinicalTrials.gov, Ionis Pharmaceuticals Inc. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AKCEA-APOCIII-LRx) in Participants With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). NCT05130450. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130450?term=ISIS678354-CS13&rank=1>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
10. EU-CTR, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered Subcutaneously to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). 2021-003280-95. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ISIS678354-CS13>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2022
11. WHO-ICTRP, Ionis Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Extension Study of AKCEA-APOCIII-LRX Administered to Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509029-29-00>, [Aufgerufen am: 06.11.2025]. 2025
12. Ionis Pharmaceuticals Inc. ISIS 678354-CS13 Table 14.1.4.1 Demographic and Baseline Characteristics - Country. Cut-off 01 Dec 2023.