

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Olezarsen

Dossierbewertung vom 2. März 2026

Datum des Amendments: 24. April 2026

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 5 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 5 |
| 4 Methodische Aspekte..... | 6 |
| 4.1 Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen | 6 |
| 4.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 6 |
| 5 Ergebnisse | 9 |
| 5.1 Morbidität | 9 |
| 5.2 Sicherheit | 12 |
| 6 Zusammenfassung..... | 14 |
| Referenzen | 15 |
| Anhang | 16 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | Verzerrungspotential der nachbewerteten Endpunkte der Studie Balance..... | 7 |
| Tabelle 2: | Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im PGIS zu Woche 53; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)..... | 9 |
| Tabelle 3: | Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen bis Monat 12; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)..... | 11 |
| Tabelle 4: | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Pankreatitis- Ereignisse (ergänzend); Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023) | 12 |
| Tabelle 5: | Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023) | 13 |
| Tabelle 6: | SUE ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023) | 13 |
| Tabelle 7: | Diät-Compliance-Rate (Observed Cases); Studie Balance | 16 |
| Tabelle 8: | Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im PGIC zu Monat 6; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)..... | 16 |
| Tabelle 9: | AP-assoziierte Hospitalisierungen bis Monat 12; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)..... | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| AP | Akute Pankreatitis |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| FCS | Familiäres Chylomikronämie-Syndrom |
| FCS-SIS | Familial Chylomicronemia Syndrome – Symptom and Impact Scale |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| KI | Konfidenzintervall |
| N | Anzahl |
| PAC | Acute Pancreatitis Adjudication Committee |
| PGIC | Patient Global Impression of Change |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity |
| PT | Preferred Term |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RR | Relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 28. November 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie Balance (ISIS-678354-CS3) für die Nutzenbewertung herangezogen, eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olezarsen gegenüber Placebo.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 7. April 2026 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung reicht der pU weitere Ergebnisse zur Studie Balance nach.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der nachgereichten Ergebnisse zu:

- Hospitalisierungen (aus jeglichen Gründen und AP-assoziiert)
- Responderanalysen zur Verschlechterung im PGIS und PGIC
- Unerwünschte Ereignisse unter Ausschluss von Pankreatitis-Ereignissen

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23.03.2026 und 10.04.2026 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier [3]
- Studienbericht [2]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.03.2026 [5]
- Nachgereichte Daten im Anschluss an die mündliche Anhörung vom 10.04.2026 [4, 6]
- Nutzenbewertung zu Olezarsen [1]

4 Methodische Aspekte

4.1 Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

In der Nutzenbewertung wurde adressiert, dass zur Berechnung der Post-hoc-Auswertungen für die Wirksamkeitsendpunkte keine exakten Tests angewendet wurden. Im Stellungnahmeverfahren wurden Auswertungen auf Grundlage von exakten Tests nachgefordert. Entsprechende Auswertungen wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch den pU jedoch nicht nachgereicht (siehe Endpunkt „Krankenhausaufenthalte“).

4.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Im Zuge der Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als unklar eingeschätzt. Maßgebliche Begründung dafür war ein gestaffeltes Vorgehen bei der Randomisierung in Verbindung mit einer geringen Studienpopulation, das zu beobachtbaren und nicht-beobachtbaren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen führen kann. Diesbezüglich wurden keine neuen Daten oder relevante Informationen vorgelegt.

Weiterhin wurden in der Nutzenbewertung fehlende Angaben zur Einhaltung der Diätvorgaben durch die Studienteilnehmenden adressiert. Während des Stellungnahmeverfahrens legt der pU die mediane Rate der Diät-Compliance (Anzahl der Tagebucheinträge mit Compliance in Relation zur Anzahl der Tagebucheinträge) vor (siehe Anhang). Die Gesamtzahl der verfügbaren Tagebucheinträge (bzw. fehlenden Tagebucheinträge) und inwiefern alle Studienteilnehmenden Tagebucheinträge vorgenommen haben, wurde dabei nicht angegeben. Angaben hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche die Diät-Vorgaben einhielten bzw. nicht einhielten (und in welchem Ausmaß), wurden ebenfalls nicht vorgelegt. Die Einhaltung der Diätvorgaben zwischen den Behandlungsarmen kann in der Gesamtschau aufgrund der eingereichten Informationen nicht abschließend bewertet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird weiterhin als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der nachbewerteten Endpunkte bzw. für Endpunkte, bei denen sich Änderungen im Verzerrungspotential ergeben haben, wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der nachbewerteten Endpunkte der Studie Balance

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|--|---------------------|--------------------|---|--|----------------------|
| Mortalität | | | | | |
| Todesfälle | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Nein | Niedrig |
| Morbidität | | | | | |
| PGIS | Ja | Nein ²⁾ | Nein | Nein ³⁾ | Hoch |
| Krankenhausaufenthalte • Hospitalisierungen | Ja | Ja | Ja ⁴⁾ | Ja ⁵⁾ | Unklar ⁶⁾ |
| Sicherheit | | | | | |
| Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT) | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |
| Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT) ohne Pankreatitis-Ereignisse ⁷⁾ | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |
| SUE (Gesamtrate, SOC/PT) | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |
| SUE (Gesamtrate, SOC/PT) ohne Pankreatitis-Ereignisse ⁷⁾ | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |
| Abbruch wegen UE (Gesamtrate) | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁹⁾¹¹⁾ | Unklar |
| UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT) | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |
| UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT) ohne Pankreatitis-Ereignisse ⁷⁾ | Ja | Ja ¹⁾ | Nein | Ja ⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ | Unklar |

¹⁾ Die Sicherheitspopulation entspricht der ITT-Population.

²⁾ Die Rücklaufquoten sind zu Woche 53 mit 68,2 % im Olezarsen-Arm und 78,3 % im Placebo-Arm gering. Zudem liegen zwischen den Behandlungsarmen differentielle Rückläufe vor.

³⁾ 5 Personen (26,3 %) im Olezarsen-Arm bzw. 7 Personen (33,3 %) im Placebo-Arm wiesen zu Baseline im PGIS keine Symptomatik (Wert von 0) auf und konnten sich demnach im Verlauf der Studie nicht verbessern. Bezüglich der im Amendment dargestellten Responderanalysen zur Verschlechterung wird dies jedoch als nicht verzerrend bewertet.

⁴⁾ Die vom pU mit dem Dossier eingereichte und post hoc erfolgte Auswertung zu Personen mit mind. einer Hospitalisierung weist diskrepante Ergebnisse zwischen KI und p-Wert auf. Für diese Auswertung wird in der vorliegenden Studienkonstellation mit einer geringen Populationsgröße gemäß Nutzenbewertung die Berechnung anhand eines exakten Tests bevorzugt. Diese wurde im Stellungnahmeverfahren nachgefordert, jedoch durch den pU nicht nachgereicht. Im Rahmen des Amendments erfolgte daher eine Eigenberechnung mittels exakten Tests (ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren), welche anhand von p-Wert und KI nicht signifikant ist. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

⁵⁾ Da es sich vorliegend um eine multizentrische Studie handelt, können regionale Unterschiede hinsichtlich der Notwendigkeit und Möglichkeit einer Hospitalisierung bestehen. Eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder war in der Studie nicht vorgesehen. Aufgrund der Verteilung der Länder zwischen den Behandlungsarmen wird in der Studie Balance jedoch nur von einem geringfügigen Einfluss auf das Verzerrungspotential ausgegangen.

⁶⁾ Das Verzerrungspotential für die Auswertung „Personen mit mind. einer Hospitalisierung“ wird als hoch bewertet, während das Verzerrungspotential für die Ereignisrate sich abweichend allein aus dem Verzerrungspotential auf Studienebene ergibt und als unklar bewertet wird.

⁷⁾ Herausrechnen folgender PT: Pankreatitis; Pankreatitis nekrotisierend; Pankreatitis akut; Pankreatitis chronisch.

- ⁸⁾ Es wurde vom pU keine Rationale für das ausschließliche Herausrechnen der Pankreatitis-Ereignisse aus den Sicherheitsauswertungen dargelegt. Demnach ist unklar, ob und inwieweit in den Sicherheitsauswertungen weitere Ereignisse der Grunderkrankung enthalten sind.
- ⁹⁾ Die Analysen (Effektschätzer und p-Werte) für die UE erfolgten post hoc und unstratifiziert. Für die vorliegenden Ergebnisse ergibt sich daraus keine Einschränkung der Ergebnissicherheit.
- ¹⁰⁾ Es liegen keine vollständigen Auswertungen aller UE auf Ebene von SOC und PT zum finalen Datenschnitt vor.
- ¹¹⁾ Zum Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wurde keine Auswertung unter Herausrechnen von als „Pankreatitis“ definierten Ereignissen vorgelegt. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass diese jedoch nicht im Wesentlichen von den berichteten Ergebnissen ohne Herausrechnen von Pankreatitis-Ereignisse abweichen. Das Verzerrungspotential für die Abbrüche wegen UE wird allein aus dem Verzerrungspotential, dass sich auf Studienebene ergibt, als unklar bewertet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

5 Ergebnisse

5.1 Morbidität

PGIS

Zur Nutzenbewertung lagen ausschließlich Responderanalysen zur Verbesserung vor, die ergänzend dargestellt wurden. Wie in der Nutzenbewertung dargelegt, werden im vorliegenden Studienkontext Responderanalysen zur Verschlechterung bevorzugt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Auswertungen zur bestätigten Response (zu Woche 51 und Woche 53) bzw. zur (einmaligen) Response zu Woche 53 nachgefordert. In den nachgereichten Auswertungen zeigen sich jedoch zu Woche 51 sehr geringe und gleichzeitig stark differenzielle Rücklaufquoten von 31,8 % im Olezarsen-Arm und 60,9 % im Placebo-Arm. Es wird daher zur Verschlechterung ausschließlich die Responderanalyse zu Woche 53 zur Nutzenbewertung herangezogen und nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

*Tabelle 2: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im PGIS zu Woche 53;
Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)*

| Studie Balance PGIS¹⁾ – Verschlechterung zu Woche 53 | Olezarsen N = 22 | Placebo N = 23 |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| Verfügbare Werte, n (%) | 15 (68,2) | 18 (78,3) |
| Responder, n (%) | 3 (20,0) | 2 (11,1) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 1,11 [0,81; 1,51]; 0,90 | |

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0–4; höhere Werte zeigen schwerere FCS-Symptome an. Verschlechterung definiert als eine Veränderung des PGIS zu Woche 53 gegenüber Baseline von > 0.

²⁾ RR und p-Wert (Cochran-Mantel-Haenszel) unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein)“ und „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja vs. nein)“. Eine exakte Berechnung des p-Werts ist nicht beschrieben.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI: Konfidenzintervall; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

PGIC

In der schriftlichen Stellungnahme wurden Responderanalysen für die Verschlechterung zu Monat 6 und Monat 12 im PGIC nachgereicht. Zu Monat 12 liegen im Olezarsen-Arm 16 (72 %) und im Placebo-Arm 21 (91 %) verfügbare Werte von Studienteilnehmenden vor. Aufgrund der stark differenziellen Rücklaufquoten werden die Auswertungen des PGIC zu Monat 12 nicht dargestellt. Eine Darstellung der Responderanalysen zu Monat 6 erfolgt in Tabelle 8.

Insgesamt bleiben die in der Nutzenbewertung adressierten methodischen Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft des PGIC und die vorliegende Mehrfacherfassung der erkrankungsspezifischen Symptomatik mittels FCS-SIS und PGIS bestehen, weshalb der PGIC nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Es erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung der Responderanalyse zur Verschlechterung im Anhang.

Krankenhausaufenthalte

Die Endpunkte zu den Krankenhausaufenthalten wurden aufgrund wesentlicher Unklarheiten in der Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Es lag u. a. kein definiertes Zeitkriterium für die Hospitalisierungen vor. Zudem war unklar, inwiefern geplante Eingriffe miterhoben wurden und die Hospitalisierung stationäre, teil-stationäre und/oder ambulante Krankenhausaufenthalte umfassen konnte. Im Rahmen der Stellungnahme reicht der pU Ergebnisse nach, welche aufzeigen, dass die minimale Dauer pro Krankenhausaufenthalt im Olezarsen-Arm 2 Tage und im Placebo-Arm 3 Tage betrug. Darüber hinaus führt der pU dazu aus, dass routinemäßige Untersuchungen nicht bei den Analysen zur Hospitalisierung berücksichtigt wurden und es sich ausschließlich um mehrtägige stationäre Aufenthalte handelte.

In der Gesamtschau werden die zuvor bestehenden Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten als weitestgehend ausgeräumt eingeschätzt und der Endpunkt „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ wird zur Nutzenbewertung herangezogen, während der Endpunkt „AP-assoziierte Hospitalisierungen“ im Anhang dargestellt wird. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei den Endpunkten zu Krankenhausaufenthalten teilweise Mehrfacherfassungen mit Sicherheitsauswertungen und bedeutende Mehrfacherfassungen mit dem Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ vorliegen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

AP-assoziierte Hospitalisierungen

Die post hoc durchgeführten Auswertungen hinsichtlich der AP-assoziierten Hospitalisierungen, wurden in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung bzw. unklarer Kriterien für die akute Pankreatitis nicht herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens führt der pU aus, dass als AP-assoziierte Hospitalisierungen alle Hospitalisierungen gewertet wurden, die aufgrund eines Pankreatitis-SUE stattfanden und welche durch das PAC bestätigt wurden. Aufgrund der Überschneidung in der Operationalisierung mit dem Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“, für dessen Attestierung durch das PAC auch eine Hospitalisierung erforderlich war, wird vorliegend von einer Doppelerfassung der in der Studie Balance aufgetretenen akuten Pankreatitiden ausgegangen. Die Ergebnisse zu den Personen mit mindestens einem Ereignis und die dazugehörigen Effektschätzer beider Endpunkte stimmen überein und stützen somit diese Bewertung.

Aufgrund der Doppelerfassung mit dem Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“, werden die AP-assoziierten Hospitalisierungen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang (siehe Tabelle 9).

Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen

Wie eingangs beschrieben, wurden die zuvor bestehenden Unklarheiten zur Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ ausgeräumt und der Endpunkt wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Interpretation ist jedoch auch hier eine überwiegende Mehrfacherfassung von Hospitalisierungen durch die Endpunkte „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ und „Bestätigte akute Pankreatitis“ zu berücksichtigen.

So wurden für den Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“, für den Hospitalisierungen als Teil der Operationalisierung vorgesehen sind, für den Olezarsen-Arm 1 Person mit mindestens einem Ereignis und für den Placebo-Arm 7 Personen berücksichtigt. Für den Olezarsen-Arm besteht demnach eine Doppelerfassung für 1 Person. Für den Placebo-Arm kann hingegen nicht eindeutig beziffert werden, wie viele Personen durch die beiden Endpunkte mehrfach erfasst wurden. Daraus ergibt sich, dass 2 Personen im Olezarsen-Arm jeweils eine Hospitalisierung aufweisen, die keine bestätigte AP darstellen, und dass im Placebo-Arm 2–6 Personen mindestens eine Hospitalisierung aufweisen könnten, die keine bestätigte AP darstellen. Hinsichtlich der Hospitalisierungsereignisse ist ersichtlich, dass nur 2 Ereignisse im Olezarsen-Arm und 6 Ereignisse im Placebo-Arm

nicht auf bestätigte AP-Ereignisse zurückzuführen sind, die bereits durch den gleichnamigen Endpunkt erhoben wurden. Für die anderen Ereignisse (1 vs. 11) besteht eine Doppelerfassung.

Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens wurden Auswertungen zu Personen mit mindestens einer Hospitalisierung anhand von exakten Tests nachgefordert, da diese in der vorliegenden Studie mit geringen Populationsgrößen bevorzugt werden (siehe Nutzenbewertung). Entsprechende Nachberechnungen wurden seitens des pU jedoch nicht vorgelegt. Dies ist insbesondere bei der Interpretation der Berechnung anhand des RR beim Endpunkt „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ von Bedeutung, da hierzu diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz des Effekts der Personen mit mindestens einer Hospitalisierung vorliegen. Die Ergebnisse zur mittleren Ereignisrate unterliegen nicht dieser Einschränkung. In der Gesamtschau wird somit ein Vorteil von Olezarsen gegenüber Placebo im Endpunkt „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ angenommen, der für die Auswertung anhand der Ereignisrate signifikant ist. Der Effekt scheint jedoch maßgeblich durch AP-assoziierte Hospitalisierungen bedingt zu sein, die bereits im Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ berücksichtigt werden.

*Tabelle 3: Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen bis Monat 12; Studie Balance, FAS
(DS: 14.07.2023)*

| Studie Balance Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen | Olezarsen N = 22 | Placebo N = 23 | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|--|-----------------------------|---------------------------|--|
| Personen mit mind. einem Ereignis (post hoc), n (%) | 3 ¹⁾ (13,6) | 9 ¹⁾ (39,1) | RR ²⁾ : 0,66 [0,42; 1,06]; 0,04 ³⁾ |
| Gesamtzahl an Ereignissen | 3 ⁴⁾ | 17 ⁴⁾ | |
| Gesamtzahl der Patientenjahre | 20,3 | 22,9 | |
| Mittlere Ereignisrate / Patientenjahr ⁵⁾ [95%-KI] | 0,10 [0,03; 0,39] | 0,56 [0,26; 1,20] | MRR ⁶⁾ : 0,18 [0,05; 0,72]; 0,02 |

¹⁾ Für den Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“, für den Hospitalisierungen Teil der Operationalisierung sind, wurden für den Olezarsen-Arm 1 Person mit mind. einem Ereignis und für den Placebo-Arm 7 Personen mit mind. einem Ereignis berücksichtigt. Für den Olezarsen-Arm besteht eine Doppelerfassung für 1 Person. Für den Placebo-Arm kann nicht eindeutig beziffert werden, wie viele Personen mit Hospitalisierungen mehrfach erfasst werden. Daraus ergibt sich, dass 2 Personen im Olezarsen-Arm eine Hospitalisierung aufweisen, die keine bestätigte AP darstellen, und dass im Placebo-Arm 2–6 Personen eine Hospitalisierung aufweisen könnten, die keine bestätigte AP darstellen.

²⁾ RR und p-Wert (Cochran-Mantel-Haenszel) unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein)“ und „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja vs. nein)“. Eine exakte Berechnung des p-Werts ist nicht beschrieben.

³⁾ Eine Eigenberechnung mittels exakten Testes (ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren) erfolgte im Rahmen des Amendments. Das Ergebnis ist anhand von p-Wert und KI nicht signifikant (RR [95%-KI] = 0,35 [0,11; 1,12]; p = 0,073).

⁴⁾ Für den Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“, für den Hospitalisierungen ebenfalls Teil der Operationalisierung sind, wurden für den Olezarsen-Arm 1 Ereignis und für den Placebo-Arm 11 Ereignisse berücksichtigt. Bzgl. dieser Ereignisse besteht eine Doppelerfassung.

⁵⁾ Die Ereignisrate wurde vorliegend pro Patientenjahr berechnet, während diese beim Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ pro 100 Patientenjahre berechnet wurde.

⁶⁾ MRR, 95%-KI sowie p-Wert (Wald-Chi-Quadrat-Test) mittels Negativ-Binomial-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und den Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein)“ und „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja vs. nein)“ als Faktoren. Logarithmus der Zeit in Jahren, die jede Person beobachtet wurde als Offset-Variable. Dieses Modell weicht vom Modell zum Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ ab.

Abkürzungen: AP: Akute Pankreatitis; DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRR: Mean Rate Ratio; RR: Relatives Risiko.

5.2 Sicherheit

Der pU reicht im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme Auswertungen bezüglich der Sicherheit zum Ende der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt: 30.11.2023) nach. Die abschließende Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt beträgt im Olezarsen-Arm im Median 371,5 und im Placebo-Arm 366 Tage und war somit zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Gesamtraten der UE zum finalen Datenschnitt stimmen mit den in der Nutzenbewertung dargestellten Gesamtraten zum Datenschnitt vom 14.07.2023 überein. Auswertungen für die UE auf Ebene von SOC und PT liegen, mit Ausnahme der schweren UE und SUE für die SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (mit und ohne Berücksichtigung von Pankreatitis-Ereignissen), für den finalen Datenschnitt jedoch nicht vor. In den Nachreichungen zur Sicherheit finden sich darüber hinaus Auswertungen hinsichtlich der Gesamtraten der UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE nach SOC und PT unter Ausschluss jeglicher Ereignisse, die das Wort „Pankreatitis“ enthalten (PT: Pankreatitis; Pankreatitis nekrotisierend; Pankreatitis akut; Pankreatitis chronisch). Da es sich bei Pankreatitiden um Ereignisse handelt, die der Grunderkrankung zugeschrieben werden können, erscheint das Herausrechnen als plausibel. Eine Rationale, warum ausschließlich PT mit der Bezeichnung „Pankreatitis“ aus der Sicherheit herausgerechnet wurden und keine weiteren möglichen Symptome der Grunderkrankung zum Herausrechnen in Betracht gezogen wurden, fehlt jedoch. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die vorliegenden Auswertungen weitere mögliche Symptome der Grunderkrankung umfassen. Zum Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wurde keine Auswertung unter Herausrechnen von als „Pankreatitis“ definierten Ereignissen vorgelegt. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen wird davon ausgegangen, dass diese jedoch nicht im Wesentlichen von den berichteten Ergebnissen ohne Herausrechnen von Pankreatitis-Ereignissen abweichen (siehe Nutzenbewertung).

In der Gesamtschau werden die nachgereichten Auswertungen zur Sicherheit ohne Pankreatitis-Ereignisse aufgrund der Unklarheiten ergänzend dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend); Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023)

| Studie Balance Zusammenfassung der UE ohne Pankreatitis-Ereignisse¹⁾ Personen mit mindestens einem ... | Olezarsen N = 22 n (%) | Placebo N = 23 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert²⁾ |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| UE (ergänzend dargestellt) | 19 (86,4) | 21 (91,3) | - |
| schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 0 (0) | 6 (26,1) | 0,08 [0,00; 1,35]; 0,02 |
| SUE | 2 (9,1) | 5 (21,7) | 0,42 [0,09; 1,94]; 0,41 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | k. A. | k. A. | k. A. |

¹⁾ PT: Pankreatitis; Pankreatitis nekrotisierend; Pankreatitis akut; Pankreatitis chronisch.

²⁾ Berechnung mittels exaktem Test nach Fisher. Die Stratifikationsfaktoren wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend)

Tabelle 5: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023)

| Studie Balance Schwere UE ohne Pankreatitis-Ereignisse ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Olezarsen N = 22 n (%) | Placebo N = 23 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ |
|---|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0) | 3 (13) | 0,15 [0,01; 2,73]; 0,23 |

¹⁾ PT: Pankreatitis; Pankreatitis nekrotisierend; Pankreatitis akut; Pankreatitis chronisch.

²⁾ Berechnung mittels exaktem Test nach Fisher. Die Stratifikationsfaktoren wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend)

Tabelle 6: SUE ohne Pankreatitis-Ereignisse (ergänzend), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie Balance, Sicherheitspopulation (DS: 30.11.2023)

| Studie Balance SUE ohne Pankreatitis-Ereignisse ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Olezarsen N = 22 n (%) | Placebo N = 23 n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ |
|--|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (4,5) | 2 (8,7) | 0,52 [0,05; 5,36]; 1,00 |

¹⁾ Pankreatitis; Pankreatitis nekrotisierend; Pankreatitis akut; Pankreatitis chronisch.

²⁾ Berechnung mittels exaktem Test nach Fisher. Die Stratifikationsfaktoren wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

6 Zusammenfassung

Die in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheiten hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Balancierung durch das gestaffelte Vorgehen bei der Randomisierung sowie der Einhaltung von diätischen Vorgaben aller Teilnehmenden in beiden Behandlungsarmen konnten nicht bzw. nicht in Gänze ausgeräumt werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene weiterhin als unklar bewertet.

In den nachgereichten Daten zur Endpunktkategorie „Morbidity“ zeigt sich für den PGIS zu Woche 53 bei einem hohen Verzerrungspotential aufgrund differenzieller Rückläufe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Responderanalysen zur Verschlechterung. Ergebnisse zum Endpunkt „PGIC“ sind im Anhang dargestellt. Zu den Endpunkten der Krankenhausaufenthalte wurden die in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung weitestgehend ausgeräumt. Es liegen sowohl Auswertungen zu „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ als auch Post-hoc-Auswertungen zu „AP-assoziierte Hospitalisierungen“ vor. Letztere werden vorliegend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da eine wesentliche Übereinstimmung der Operationalisierung mit dem Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ besteht und somit eine Doppelerfassung vorliegt. Die Ergebnisse werden im Anhang dargestellt.

Bezüglich „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ zeigen sich, bei einem hohem Verzerrungspotential, für Personen mit mindestens einem Ereignis mittels der Berechnung nach Cochran-Mantel-Haenszel und unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren diskrepante Ergebnisse von 95%-KI und p-Wert (RR: 0,66 (95%-KI: [0,42; 1,06]); $p = 0,04$). Ein exakter Test wurde vom pU nicht nachgereicht. Eine eigens berechnete Analyse mittels exaktem Test (ohne Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren), ist anhand von 95%-KI und p-Wert nicht-signifikant (RR: 0,35 (95%-KI: [0,11; 1,12]); $p = 0,073$). Hinsichtlich der mittleren Ereignisrate liegt bei unklarem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Olezarsen vor. Bei der Interpretation ist jedoch zu berücksichtigen, dass es durch die Endpunkte „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ und „Bestätigte akute Pankreatitis“ zu einer überwiegenden Mehrfacherfassung von Hospitalisierungen kommt. In der Gesamtschau wird bei unklarem Verzerrungspotential von einem Vorteil von Olezarsen gegenüber Placebo im Endpunkt „Hospitalisierungen aus jeglichen Gründen“ ausgegangen, der für die Auswertung anhand der Ereignisrate signifikant ist. Dieser Effekt scheint jedoch maßgeblich durch AP-assoziierte Hospitalisierungen bedingt zu sein, die bereits im Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ berücksichtigt werden.

In der Kategorie „Sicherheit“ reicht der pU im Rahmen der Stellungnahme Auswertungen zum Ende der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt: 30.11.2023) und zusätzlich Analysen unter Ausschluss von jeglichen Ereignissen, die das Wort „Pankreatitis“ enthalten, nach. Es bleibt unklar, inwiefern andere mögliche Ereignisse der Grunderkrankung neben Pankreatitiden in den Auswertungen zur Sicherheit enthalten sind, weshalb die Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt werden. Bei einem weiterhin bestehenden unklaren Verzerrungspotential zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Olezarsen gegenüber Placebo bei den schweren UE unter Herausrechnen der Pankreatitis-Ereignisse (RR: 0,08 (95%-KI: [0,00; 1,35]); $p = 0,02$). Unter Berücksichtigung der Pankreatitis-Ereignisse bleiben die Gesamtraten der UE zum finalen Datenschnitt (30.11.2023) im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Sicherheitsdaten vom 14.07.2023 unverändert. Auswertungen zu den UE auf Ebene von SOC und PT (mit Ausnahme der schweren UE und SUE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ mit und ohne Berücksichtigung der Pankreatitis-Ereignisse) wurden mit der Stellungnahme (finaler Datenschnitt) jedoch nicht vorgelegt. Die in der Nutzenbewertung beschriebenen statistisch signifikanten Vorteile von Olezarsen bei den schweren UE und SUE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bleiben zum finalen Datenschnitt vom 14.07.2023 unverändert, während sich unter Herausrechnen der Pankreatitis-Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olezarsen [online]. Berlin (GER): G-BA; 02.03.2026. [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9366/2026-03-02_Nutzenbewertung-G-BA_Olezarsen_D-1278.pdf.
2. **Ionis Pharmaceuticals.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of AKCEA-APOCIII-L administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS), ISIS 678354-CS3; clinical study report [unveröffentlicht]. 15.03.2024.
3. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Olezarsen (Tryngolza), Anwendung bei erwachsenen Patienten ergänzend zu einer Diät zur Behandlung des genetisch bestätigten familiären Chylomikronämie-Syndroms (FCS); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2025. [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9364/2026_03_02_Modul4A_Olezarsen_D-1278.pdf.
4. **Swedish Orphan Biovitrum.** ISIS 678354-CS3: additional analyses [unveröffentlicht]. 2026.
5. **Swedish Orphan Biovitrum.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Olezarsen (Tryngolza) [unveröffentlicht]. 23.03.2026.
6. **Swedish Orphan Biovitrum.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Olezarsen (Tryngolza); Nachreichung [unveröffentlicht]. 10.04.2026.

Anhang

Diät-Compliance-Rate

Tabelle 7: Diät-Compliance-Rate (Observed Cases); Studie Balance

| Studie Balance Diät-Compliance ¹⁾ -Rate ²⁾ | Olezarsen N = 22 | Placebo N = 23 |
|---|---------------------|-------------------|
| Median (P25; P75) in % | 94,5 (70,0; 97,7) | 90,0 (69,5; 97,9) |

¹⁾ Compliance wurde definiert als:

- Patientin/Patient hat vollständig gefastet und keine Nahrung zu sich genommen oder
- Patientin/Patient hat weniger als 10 g Fett gegessen oder
- Patientin/Patient hat 10–20 g Fett gegessen.

²⁾ Anzahl Tagebucheinträge mit Compliance in Relation zur Anzahl Tagebucheinträge.

Abkürzungen: P: Perzentil.

PGIC

Tabelle 8: Anteil der Personen mit einer Verschlechterung im PGIC zu Monat 6; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)

| Studie Balance PGIC ¹⁾ – Verschlechterung ²⁾ zu Monat 6 ³⁾ | Olezarsen N = 22 | Placebo N = 23 |
|--|---------------------|-------------------|
| Verfügbare Werte, n (%) | 19 (86,4) | 22 (95,7) |
| Responder, n (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| RR [95%-KI]; p-Wert | | - |

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 1–5; höhere Werte zeigen einen schlechteren FCS-Gesundheitszustand seit Behandlungsbeginn an.

²⁾ Verschlechterung definiert als ein PGIC-Score > 3,5.

³⁾ Monat 6 definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 27.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; FCS: Familiäres Chylomikronämie-Syndrom; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.

Krankenhausaufenthalte (AP-assoziierte Hospitalisierungen; post hoc)
Tabelle 9: AP-assoziierte Hospitalisierungen bis Monat 12; Studie Balance, FAS (DS: 14.07.2023)

| Studie Balance AP-assoziierte Hospitalisierungen¹⁾ (post hoc) | Olezarsen N = 22 | Placebo N = 23 | Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert |
|---|---|---|--|
| Personen mit mind. einem Ereignis, n (%) | 1 (4,5) | 7 (30,4) | RR ²⁾ : 0,68 [0,49; 0,95]; 0,009 |
| Gesamtzahl an Ereignissen | 1 | 11 | |
| Gesamtzahl der Patientenjahre | 20,3 | 22,9 | |
| Mittlere Ereignisrate / Patientenjahr ³⁾ [95%-KI] | 4,91e ⁻⁹ [2,22e ⁻¹⁶ ; ∞] | 5,89e ⁻⁸ [2,22e ⁻¹⁶ ; ∞] | MRR ⁴⁾ : 0,08 [0,01; 0,91]; 0,04 |

¹⁾ Hospitalisierungen aufgrund eines Pankreatitis-SUE, welches vom PAC bestätigt wurde.

²⁾ RR und p Wert (Cochran-Mantel-Haenszel) unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein)“ und „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja vs. nein)“. Eine exakte Berechnung des p-Werts ist nicht beschrieben.

³⁾ Die Ereignisrate wurde vorliegend pro Patientenjahr berechnet, während diese beim Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ pro 100 Patientenjahre berechnet wurde.

⁴⁾ MRR, 95%-KI sowie p-Wert (Wald-Chi-Quadrat-Test) mittels Negativ-Binomial-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe und den Stratifikationsfaktoren „Pankreatitis in der Vorgeschichte innerhalb von 10 Jahren vor dem Screening (ja vs. nein)“ und „Vorbehandlung mit Volanesorsen (ja vs. nein)“ als Faktoren. Logarithmus der Zeit in Jahren, die jede Person beobachtet wurde, als Offset-Variable. Dieses Modell weicht vom Modell zum Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis“ ab.

Abkürzungen: AP: Akute Pankreatitis; DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRR: Mean Rate Ratio; PAC: Acute Pancreatitis Adjudication Committee; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.