

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

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 09.04.2020 BX), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Volanesorsen wie folgt ergänzt:**

Volanesorsen

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT TT.MM.JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. August 2019):

Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Volanesorsen 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyceridsenkende Therapie unzureichend war

Ausmaß des Zusatznutzens von Volanesorsen unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. November 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie APPROACH: randomisierte, verblindete, kontrollierte Phase-III Studie, Volanesorsen vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer p-Wert
Mortalität	33	0	33	0	-

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis

Morbidität

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Median (P25, P75)	N	Median (P25, P75)	Mediane Differenz ¹ [95%-KI] ¹ p-Wert ²
Veränderung der prozentualen Nüchtern-Triglyzeridwerte (Einheit: mg/dl)					
Baseline ²	33	1891 (1328, 3098)	33	2012 (1130, 3026)	-
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 3 ³ zu Baseline	33	-77,8 (-87,6; -68,4)	33	11,2 (-14,6; 23,4)	-80,9 [-98,2; -65,8] < 0,0001
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 6 ⁴ zu Baseline	33	-68,4 (-84,8; -42,3)	33	17,1 (-10,8; 35,2)	-76,6 [-95,4; -57,7] < 0,0001
Prozentuale Veränderung der Nüchtern-TG von Monat 12 ⁵ zu Baseline	33	-59,6 (-72,4; -30,8)	33	-2,7 (-28,3; 36,1)	-47,8 [-69,2; -26,4] < 0,0001

1. Mediane Differenz und p-Wert basieren auf 5.000 Testergebnissen des Wilcoxon-Rangsummentests mit Hodges-Lehman-Prozedur (von 5.000 mittels Bootstrap-imputierten Datensätzen). Jeder Wilcoxon-Rangsummentest wird für die prozentuale Veränderung ab Baseline für den Studienarm, der Volanesorsen erhielt, oder für den Studienarm, der Placebo erhielt, durchgeführt. Die 95%-KI werden unter Anwendung der Hodges-Lehman-Prozedur modifiziert.
2. Durchschnitt der Werte für Tag 1 vor Dosierung und dem vorausgegangenen Wert; falls einer dieser Werte fehlt, wird der andere Wert als Baselinewert definiert.
3. Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 12 (Tag 78) und 13 (Tag 85). Zu Monat 3 lagen keine fehlenden Werte vor.
4. Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 25 (Tag 169) und 26 (Tag 176) [Volanesorsen: n = 29; Placebo = 31]. Fehlende Daten werden mit der Bootstrap-Methode berechnet, um 5.000 Datensätze zu erstellen. Wenn der Endpunkt fehlt, wird der Median über die imputierten Datensätze für jeden Patienten in der Zusammenfassung verwendet.
5. Endpunkt definiert als Durchschnitt aus Woche 50 (Tag 344) / 51 (Tag 351) und Woche 52 (Tag 358) [Volanesorsen: n = 27; Placebo = 32]. Fehlende Daten werden mit der Bootstrap-Methode berechnet, um 5.000 Datensätze zu erstellen. Wenn der Endpunkt fehlt, wird der Median über die imputierten Datensätze für jeden Patienten in der Zusammenfassung verwendet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; TG: Triglyzeridwerte; vs.: versus

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	Effektschätzer p-Wert
Unabhängig bestätigte Pankreatitiden					
Häufigkeit unabhängig bestätigter Pankreatitiden	33	1 (3,0)	33	3 (9,1)	-. ¹
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Effektschätzer p-Wert
Rate unabhängig bestätigter Pankreatitiden pro Jahr ²		0,09 (0,53)		0,11 (0,39)	-. ³
<p>1. Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.</p> <p>2. Berechnet als: (Anzahl Episoden während der Behandlungsphase) / (Datum letzte Dosis - Datum erste Dosis + 28) x 365,25.</p> <p>3. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich auf Basis eines Zwei-Stichproben-T-Test wird als nicht adäquat angesehen und daher nicht berichtet, da bei den vorliegenden Daten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.</p> <p>MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis SD: Standardabweichung; vs.: versus.</p>					

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] ¹ p-Wert ¹
EQ-5D-VAS					
Baseline MW (SD)	24	87,75 (10,45)	33	88,12 (8,40)	
Veränderung zu Woche 13	24	-5,77 [-11,20; -0,34]	25	-1,74 [-7,06; 3,58]	-4,03 [-11,65; 3,59] 0,2920
<p>1. LS-Mean, Konfidenzintervalle und p-Wert wurden mittels ANCOVA-Modell berechnet. In dem Modell wurde der Baselinewert als abhängige Variable, die Behandlung, das Alter sowie Baselineergebnisse als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Methode; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung, vs.: versus</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] ¹ p-Wert ¹
SF-36					
Körperliche Summenskala (PCS) ²					
Baseline, MW (SD)	24	54,20 (7,25)	26	54,12 (4,89)	-
Veränderung zu Woche 13	24	-1,22 [-3,88; 1,44]	25	-0,56 [-3,17; 2,05]	-0,66 [-4,40; 3,08] 0,7231
Psychische Summenskala (MCS) ²					
Baseline, MW (SD)	24	51,99 (10,32)	26	53,58 (6,00)	-
Veränderung zu Woche 13	24	-1,86 [-5,66; 1,93]	25	-0,24 [-3,97; 3,48]	-1,62 [-6,97; 3,73] 0,5449
Körperliche Funktionsfähigkeit					
Baseline, MW (SD)	24	55,63 (3,61)	26	55,63 (3,90)	-
Veränderung zu Woche 13	24	-1,31 [-3,79; 1,17]	25	-1,50 (-3,93; 0,93)	0,19 [-3,29; 3,67] 0,9130
Körperliche Rollenfunktion					
Baseline, MW (SD)	24	52,48 (7,07)	26	53,88 (4,23)	-
Veränderung zu Woche 13	24	0,23 [-2,86; 3,31]	25	-0,94 [-3,96; 2,09]	1,17 [-3,18; 5,51] 0,5919
Körperliche Schmerzen					
Baseline, MW (SD)	24	55,08 (12,42)	26	55,53 (6,88)	-
Veränderung zu Woche 13	24	0,37 [-2,94; 3,68]	25	0,47 [-2,78; 3,71]	-0,09 [-4,74; 4,55] 0,9683
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
Baseline, MW (SD)	24	51,18 (11,23)	26	49,46 (9,72)	-
Veränderung zu Woche 13	24	-0,03 [-2,76; 2,71]	25	2,21 [-0,46; 4,89]	-2,24 [-6,07; 1,60] 0,2460
Vitalität					
Baseline, MW (SD)	24	55,07 (11,44)	26	57,06 (7,85)	-
Veränderung zu	24	0,58 [-2,36; 3,52]	25	-0,32 [-3,20; 2,56]	0,90 [-3,23; 5,03]

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	LS-Mean [95%-KI]	N	LS-Mean [95%-KI]	LS-Mean [95%-KI] ¹ p-Wert ¹
Woche 13					0,6627
Soziale Rollenfunktion					
Baseline, MW (SD)	24	51,70 (8,66)	26	53,87 (5,07)	-
Veränderung zu Woche 13	24	1,01 [-2,04; 4,05]	25	-0,56 [-3,54; 2,42]	1,57 [-2,72; 5,86] 0,4656
Emotionale Rollenfunktion					
Baseline, MW (SD)	24	52,98 (7,11)	26	53,76 (4,38)	-
Veränderung zu Woche 13	24	0,17 [-2,55; 2,90]	25	-1,56 [-4,23; 1,11]	1,73 [-2,10; 5,56] 0,3667
Psychisches Wohlbefinden					
Baseline, MW (SD)	24	52,39 (9,97)	26	53,18 (7,70)	-
Veränderung zu Woche 13	24	0,46 [-2,87; 3,79]	25	0,40 [-2,86; 3,66]	0,05 [-4,62; 4,73] 0,9814
<p>1. LS-Mean, Konfidenzintervalle und p-Wert wurden mittels ANCOVA-Modell berechnet. In dem Modell wurde der Baselinewert als abhängige Variable, die Behandlung, das Alter sowie Baselineergebnisse als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>2. Post-hoc-Analyse. Daten aus Modul 4 im Dossier.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Methode; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey (Fragebogen), vs: versus</p>					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer p-Wert
Gesamtraten¹					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
	33	32 (97,0)	33	30 (90,9)	- ²
Schwere UE					
	33	5 (15,2)	33	1 (3,0)	- ²
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	33	6 (18,2)	33	2 (6,1)	- ²
Therapieabbrüche aufgrund von UE ³					

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer p-Wert
	33	9 (27,3)	33	0	- ²
UE, das zum Tod führte					
	33	0	33	0	n.a.
UE mit Inzidenz ≥ 10 %					
MedDRA-Systemorganklasse ^{4,5} Preferred Term ^{4,5} Darstellung bei ≥ 10 % Unterschied zwischen den Behandlungsarmen					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33	29 (87,9)	33	15 (45,5)	- ²
Erythem an der Injektionsstelle	33	25 (75,8)	33	1 (3,0)	k.A.
Schmerzen an der Injektionsstelle	33	15 (45,5)	33	3 (9,1)	k.A.
Pruritus an der Injektionsstelle	33	8 (24,2)	33	0	k.A.
Müdigkeit	33	7 (21,2)	33	3 (9,1)	k.A.
Verfärbung der Injektionsstelle	33	7 (21,2)	33	0	k.A.
Verhärtung der Injektionsstelle	33	7 (21,2)	33	0	k.A.
Schwellung an der Injektionsstelle	33	7 (21,2)	33	2 (6,1)	k.A.
Hämatom an der Injektionsstelle	33	5 (15,2)	33	0	k.A.
Ödem an der Injektionsstelle	33	5 (15,2)	33	0	k.A.
Reaktion an der Injektionsstelle	33	4 (12,1)	33	0	k.A.
Übelkeit	33	6 (18,2)	33	2 (6,1)	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33	18 (54,5)	33	6 (18,2)	- ²

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer p-Wert
Petechien	33	4 (12,1)	33	0	k.A.
Untersuchungen	33	16 (48,5)	33	5 (15,2)	-. ²
Thrombozytenzahl vermindert	33	11 (33,3)	33	1 (3,0)	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	33	14 (42,4)	33	7 (21,2)	-. ²
Myalgie	33	5 (15,2)	33	1 (3,0)	k.A.
Arthralgie	33	4 (12,1)	33	0	k.A.
Erkrankungen des Bluts und des lymphatischen Systems	33	10 (30,3)	33	2 (6,1)	-. ²
Thrombozytopenie	33	4 (12,1)	33	0	k.A.
Nasenbluten	33	5 (15,2)	33	0	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33	6 (18,2)	33	2 (6,1)	-. ²
Diabetes Mellitus	33	4 (12,1)	33	0	k.A.
(Prä-)spezifiziertes UE von besonderem Interesse (AESI)					
Blutungen ⁶	33	16 (48,5)	33	4 (12,1)	-. ²

1. Post-hoc-Auswertung ohne die als patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie Morbidität erfassten Ereignisse abdominale Schmerzen und (akute) Pankreatitiden. Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.
2. Aufgrund von Unterschieden in der medianen Behandlungsdauer (min; max) in der 52-wöchigen Behandlungshase zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo: 358 Tage (163; 379) vs. Volanesorsen: 346 Tage (57; 372)) ist die Berechnung eines nicht für die Behandlungszeit adjustierten Effektschätzers stark verzerrt und wird daher nicht berichtet.
3. Gründe für den Abbruch der Studienmedikation im Volanesorsenarm waren: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (u a. Fatigue, Schüttelfrost (3 Patienten), Thrombozytenzahl vermindert (3 Patienten), Thrombozytopenie (2 Patienten), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Erythema, Hyperhidrosis (2 Patienten)). Ein Patient hatte zwei von den genannten Gründen.
4. Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten Systemorganklasse oder einem Preferred Term wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse oder im Preferred Term gezählt.
5. Ein UE war definiert als jenes Ereignis, das mit oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnt oder sich verschlechtert.
6. Blutungen wurden erfasst als Blutungen (SMQ) gemäß MedDRA (Version 19.1): 45 Blutungsereignisse wurden bei 16 Patienten (49 %) in der Volanesorsengruppe und 5 Blutungsereignisse bei 4 Patienten (12 %) in der Placebogruppe gemeldet. Insgesamt wurden 20 (40 %) der 50 Blutungsereignisse an der Injektionsstelle gemeldet. Es wurden keine starken oder schweren Blutungen beobachtet, alle UE, die im Zusammenhang mit Blutungen verzeichnet wurden, waren von leichter Ausprägung. Die am häufigsten berichteten Blutungen in der Volanesorsengruppe (ohne die Ereignisse an der Injektionsstelle und Laboranomalien) waren Epistaxis bei 5 Patienten (15 %) und Petechien bei 4 Patienten (12 %). Diese Ereignisse traten bei keinem Patienten in der Placebogruppe auf. Das einzige andere tatsächliche Blutungsereignis, das bei mehr als einem Patient (n = 2 (6 %)) in der Volanesorsengruppe gemeldet wurde, war eine Vaginalblutung. Alle aufgetretenen Blutungen wurden als mild eingestuft.

Endpunkt	Volanesorsen		Placebo		Volanesorsen vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer p-Wert
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; k.A.: keine Angaben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Nebenwirkungen	n.b.	nicht bewertbar
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 60 bis 120 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Waylivra® (Wirkstoff: Volanesorsen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Volanesorsen darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) verfügen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers behördlich genehmigtes Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal inklusive eines Informationspaketes für Patienten zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere relevante Informationen zur Thrombozytopenie und zu schweren Blutungen, sowie Empfehlungen zur Überwachung der Thrombozyten, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung vor und während der Behandlung.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Volanesorsen	499.153,63 € - 996.394,79 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	6,78 €
Gesamt:	499.160,41 € - 996.401,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken