



IQWiG-Berichte – Nr. 835

**Volanesorsen
(familiäres
Chylomikronämiesyndrom) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-13
Version: 1.0
Stand: 11.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Volanesorsen (familiäres Chylomikronämiesyndrom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.08.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Min Ripoll
- Sarah Mostardt
- Sonja Schiller
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Volanesorsen, Hyperlipoproteinämie Typ I, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Volanesorsen, Hyperlipoproteinemia Type I, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	4
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	5
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	5
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	5
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	5
3.2.6 Versorgungsanteile	5
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	5
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	6
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	6
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	6
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	7
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
5 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	6
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FCS	familiäres Chylomikronämiesyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Volanesorsen ist ein Arzneimittel zur Behandlung des familiären Chylomikronämiesyndroms. Volanesorsen ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Volanesorsen angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Prävalenzrate von Patientinnen und Patienten mit FCS auf Basis von Literaturangaben auf 1 bis 2 Patientinnen und Patienten pro 1 Million Einwohner [3-16]. Bezogen auf die deutsche erwachsene Gesamtbevölkerung (69 254 205 zum Stichtag 31.12.2017) berechnet er eine Spanne von 69 bis 139 erwachsene Patientinnen und Patienten mit FCS. Zudem geht er davon aus, dass 87,2 % der Patientinnen und Patienten gesetzlich versichert sind [17,18] und somit berechnet er eine Spanne von 60 bis 121 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten ist bei den Angaben zur Zielpopulation von einer hohen Unsicherheit auszugehen. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht weiter auf die Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Pankreatitis ein, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war. Nichtsdestoweniger ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation weitgehend nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da es sich beim FCS um eine seltene autosomale Erbkrankheit handelt, geht der pU von einer konstanten Inzidenz- und Prävalenzrate in der Zukunft aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt die Kosten korrekt gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 15.08.2019 an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt die Kosten für Thrombozytenzählung und Bestimmung der Triglyzeridwerte an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt je nach Therapieschema Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient in Höhe von 631 119,05 € bis 879 745,60 € für das 1. Jahr und 497 246,10 € bis 994 492,20 € für die Folgejahre an. Diese Kosten beinhalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt als Kontraindikation chronische oder ursächlich unklare Thrombozytopenie an. Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 140 \times 10^9/l$) darf die Therapie nicht eingeleitet werden [2]. Der pU nennt weitere mögliche Gründe für eine Unterbrechung der Therapie.

Der pU gibt keinen expliziten Versorgungsanteil an, beschreibt aber, dass Volanesorsen das einzige zugelassene Arzneimittel für die Erkrankung ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt eine Spanne von 60 bis 121 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten ist bei den Angaben zur Zielpopulation von einer hohen Unsicherheit auszugehen. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht weiter auf die Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Pankreatitis ein, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war. Nichtsdestoweniger ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation weitgehend nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Volanesorsen ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämiesyndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Volanesorsen	Erwachsene mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war	60–121	Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten ist bei den Angaben zur Zielpopulation von einer hohen Unsicherheit auszugehen. Der pU schränkt die Zielpopulation nicht weiter auf die Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Pankreatitis ein, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend ist. Nichtsdestoweniger ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation weitgehend nachvollziehbar.
<p>a: Angabe des pU FCS: familiäres Chylomikronämiesyndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Volanesorsen	Erwachsene mit genetisch bestätigtem FCS und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglyzeridsenkende Therapie unzureichend war	497 246,10– 994 492,20	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a: Angabe des pU für den Zeitraum beginnend vom 2. Jahr an. Diese Kosten beinhalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. FCS: familiäres Chylomikronämiesyndrom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Akcea Therapeutics Ireland. Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 05.2019.
3. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial lipoprotein lipase deficiency [online]. In: GeneReviews. 2017 [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308>.
4. NIHR Horizon Scanning Centre. LCQ908 (Pradigastat) for familial chylomicronaemia syndrome: first line [online]. 2013 [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/lcq908-pradigastat-for-familial-chylomicronaemia-syndrome-first-line>.
5. European Medicines Agency. Waylivra (volanesorsen): orphan maintenance assessment report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application [online]. 2019 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/waylivra-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
6. European Commission. Commission implementing decision of 13.3.2019 concerning the transfer of the designation of "Phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council [online]. 2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190313144273/dec_144273_en.pdf.
7. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: phosphorothioate oligonucleotide targeted to apolipoprotein C-III for the treatment of familial chylomicronaemia syndrome [online]. 2014 [Zugriff: 16.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/03/WC500164322.pdf.
8. Gaudet D, Signorovitch J, Swallow E, Fan L, Tremblay K, Brisson D et al. Medical resource use and costs associated with chylomicronemia. J Med Econ 2013; 16(5): 657-666.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 [online]. 2015 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3224/2015-05-21_AM-RL-XII_Alipogentiparvovec_2014-11-01-D-138_TrG.pdf.

10. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S et al. Diagnosis and management of type I and Type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(1): 1-12.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alipogentiparvovec: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 30.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 273). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-704/2015-01-27_Bewertung-der-Therapiekosten-und-Patientenzahlen-IQWiG_Alipogentiparvovec.pdf.
12. National Organization for Rare Disorders. Lipoprotein lipase deficiency (LPLD) [online]. 2015 [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/physician-guide/lipoprotein-lipase-deficiency-lpld>.
13. National Organization for Rare Disorders. Familial lipoprotein lipase deficiency [online]. 20196 [Zugriff: 25.09.2017]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-lipoprotein-lipase-deficiency>.
14. Nierman MC, Rip J, Twisk J, Meulenberg JJM, Kastelein JJP, Stroes ESG et al. Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice. *Neth J Med* 2005; 63(1): 14-19.
15. Tremblay K, Dubois-Bouchard C, Brisson D, Gaudet D. Association of CTSC and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Front Genet* 2014; 5: 90.
16. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176(8): 1113-1120.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.