

# 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 – Inotersen**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

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

**Inotersen**

Beschluss vom: 22. März 2019  
 In Kraft getreten am: 22. März 2019  
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):**

Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Inotersen 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)**Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**Erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)**Studie NEURO-TTR: Inotersen vs. Placebo<sup>2</sup>****Mortalität**

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle  Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-	112	5 (4,5)	60	0	n. e.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Ergebnisse der Effektivitätseindpunkte basieren auf der FAS-Population (*Full Analysis Set*: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und einen Baselinewert sowie mindestens einen Wert nach dem Baselinewert für die Wirksamkeitseindpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) vorweisen konnten). Die FAS-Population enthielt 59 Patienten im Kontrollarm (98 % bezogen auf alle randomisierten Patienten) und 106 Patienten im Interventionsarm (94 % bezogen auf alle randomisierten Patienten).

mortalität <sup>b</sup>					
-------------------------	--	--	--	--	--

(Fortsetzung)

**Morbidität**

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]
<i>Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) (ergänzend dargestellt)</i>						
Werte zu Baseline	106	79,35 (37,52)	59	74,12 (39,03)	-	-
Werte zu Woche 66 <sup>d</sup>	85	84,49 (39,846)	52	98,51 (50,661)	-19,73 [-26,43; -13,03] < 0,001	1,020 [0,653; 1,384]

(Fortsetzung)

Endpunkt	Inotersen		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gehfähigkeit (PND-Score)				
<i>PND-Score<sup>d</sup> zu Baseline</i>				
I	112	32 (28,6)	60	23 (38,3)
II	112	42 (37,5)	60	19 (31,7)
IIIA	112	30 (26,8)	60	15 (25,0)
IIIB	112	8 (7,1)	60	3 (5,0)
IV	112	0	60	0
<i>PND-Score<sup>d</sup> zu Woche 65</i>				
verbessert	86	9 (10,5)	52	2 (3,8)
gleichbleibend	86	56 (65,1)	52	37 (71,2)
verschlechtert	86	21 (24,4)	52	13 (25,0)

(Fortsetzung)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]
Norfolk-QoL-DN <sup>h</sup>						
Werte zu Baseline	105	48,57 (28,18)	58	48,60 (26,97)	-	-
Änderung von Baseline zu Woche 66 <sup>d</sup>	84	-0,08 (18,97)	52	10,77 (21,13)	-11,68 [-18,29; -5,06] < 0,001	0,547 [0,194; 0,898]

(Fortsetzung)

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
SF-36 Summenscores							
<i>Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary; PCS)<sup>g</sup></i>							
Werte zu Baseline	105	35,65 (8,84)	59	37,19 (9,93)	-	-	-
Änderung von Baseline zu Woche 65 <sup>d</sup>	84	0,30 (6,63)	51	-3,71 (8,50)	3,59 [1,07; 6,12] 0,006	0,54 [0,19; 0,90]	1,75 [0,79; 3,85] <sup>e</sup> 0,165
<i>Psychischer Summenscore (Mental Component Summary; MCS)<sup>g</sup></i>							
Werte zu Baseline	105	51,04 (9,24)	59	50,61 (10,71)	-	-	-
Änderung von Baseline zu Woche 65 <sup>d</sup>	84	1,02 (7,72)	51	-0,97 (9,24)	2,42 [-0,37; 5,22] 0,088	0,24 [-0,11; 0,59]	1,53 [0,73; 3,22] <sup>f</sup> 0,262
SF-36 Domänen <sup>3</sup>							
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	34,68 (9,75)	59	36,72 (10,64)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	34,66 (10,07)	51	30,75 (11,69)	4,93 [2,69; 7,17] < 0,001	0,79 [0,42; 1,15]	n.e.
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	37,37 (10,65)	59	38,20 (10,18)	-	-	-

<sup>3</sup> Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A, Seite 171 ff.), Daten auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
Werte zu Woche 65	85	38,00 (10,44)	51	34,79 (11,63)	4,38 [1,51; 7,26] 0,003	0,52 [0,16; 0,87]	n.e.
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	45,62 (10,16)	59	45,66 (11,06)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	46,75 (10,98)	51	42,31 (13,35)	4,60 [1,13; 8,07] 0,01	0,41 [0,06; 0,76]	n.e.
<i>Vitalität</i>							
Werte zu Baseline	105	46,01 (9,97)	59	46,51 (11,05)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,54 (9,38)	51	44,44 (10,95)	1,43 [-1,25; 4,11] 0,29	0,17 [-0,18; 0,52]	n.e.
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>							
Werte zu Baseline	105	49,42 (9,05)	59	48,87 (10,18)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	51,36 (8,86)	51	48,25 (10,31)	2,65 [-0,06; 5,36] 0,055	0,25 [-0,10; 0,60]	n.e.
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	43,73 (10,67)	59	44,51 (10,71)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	44,78 (10,10)	51	42,00 (12,22)	3,12 [0,11; 6,14] 0,042	0,35 [-0,001; 0,70]	n.e.
<i>Körperliche Schmerzen</i>							
Werte zu Baseline	105	43,65 (9,80)	59	42,62 (10,40)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,00 (9,87)	51	40,83 (10,45)	3,52 [0,67; 6,37] 0,02	0,43 [0,08; 0,79]	n.e.
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>							
Werte zu Baseline	105	40,84 (8,80)	59	43,14 (9,07)	-	-	-
Werte zu Woche 65	84	41,32 (10,23)	51	42,15 (11,17)	1,14 [-1,67; 3,95] 0,42	0,16 [-0,19; 0,50]	n.e.

(Fortsetzung)

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	112	111 (99,1)	60	60 (100)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	112	36 (32,1)	60	13 (21,7)	1,48 [0,85; 2,57] 0,161
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>					
	112	31 (27,7)	60	13 (21,7)	1,28 [0,72; 2,25] 0,397
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	112	16 (14,3)	60	2 (3,3)	4,29 [1,02; 18,02] 0,047 AD = 11,0 %
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
okulare UE, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen	112	23 (20,5)	60	12 (20)	1,03 [0,55; 1,92] 0,934
Thrombozytopenie	112	27 (24,1)	60	1 (1,7)	14,46 [2,01; 103,84] 0,008 AD = 22,4 %
Beeinträchtigung der Niere	112	23 (20,5)	60	6 (10,0)	2,05 [0,88; 4,77] 0,094
<b>Häufige unerwünschte Ereignisse<sup>4</sup></b>					
Preferred Term (PT)					
Erythem an der Injektionsstelle	112	35 (31,3)	60	0 (0)	n. e.

<sup>4</sup> Dargestellt wurden UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  unter Verwendung der Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und  $\geq 5\%$  Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Übelkeit	112	35 (31,3)	60	7 (11,7)	n. e.
Ermüdung	112	28 (25,0)	60	12 (20,0)	n. e.
Kopfschmerzen	112	26 (23,2)	60	7 (11,7)	n. e.
Injektionsstellen-schmerzen	112	23 (20,5)	60	4 (6,7)	n. e.
Pyrexie	112	22 (19,6)	60	5 (8,3)	n. e.
Peripheres Ödem	112	21 (18,8)	60	6 (10,0)	n. e.
Schüttelfrost	112	20 (17,9)	60	2 (3,3)	n. e.
Myalgie	112	17 (15,2)	60	6 (10,0)	n. e.
Erbrechen	112	17 (15,2)	60	3 (5,0)	n. e.
Anämie	112	15 (13,4)	60	2 (3,3)	n. e.
Thrombozyto-penie	112	15 (13,4)	60	1 (1,7)	n. e.
Injektionsstellen-Pruritus	112	13 (11,6)	60	0 (0,0)	n. e.
Verringerte Anzahl der Blutplättchen	112	12 (10,7)	60	0 (0,0)	n. e.
Neuralgie	112	3 (2,7)	60	9 (15,0)	n. e.
<b>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b>					
<b>Systemorganklasse (SOC)</b>					
Preferred Term (PT)					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>	112	6 (5,4)	60	0 (0,0)	n. e.
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.</p> <p>b. Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben: Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte.</p>					

<sup>5</sup> Dargestellt wurden SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und  $\geq 5\%$  Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

- c. Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.
- d. Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.
- e. Responderanalyse Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS), MID ≥ 5
- f. Responderanalyse Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS), MID ≥ 5
- g. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.
- h. Der Fragebogen Norfolk QoL-DN kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MCS = Mental Component Summary; mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score + 7; MW = Mittelwert; N = Patientenanzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set bzw. Safety Population); n = Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder)); n. e. = nicht evaluierbar; PCS = Physical Component Summary; PND = Polyneuropathy Disability; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus.

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

Erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)

ca. 350 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 Tegsedi® (Wirkstoff: Inotersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_de.pdf)

Es liegen keine Daten für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) vor.

Es muss sichergestellt sein, dass alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieftaschenformat) ausgestattet werden, um die Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das potenzielle Risiko



einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.

#### 4. Therapiekosten

##### **Jahrestherapiekosten:**

Erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inotersen	486.982,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken