

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 – Patisiran

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 TT. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), wie folgt zu ändern:

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

Patisiran

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2018):

Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Patisiran 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:

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Studie APOLLO: Patisiran vs. Placebo²

Mortalität

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt-	148	7 (4,7)	77	6 (7,8)	0,61

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

² Die Auswertungen für alle Wirksamkeitsempunkte erfolgten für die modifizierte Intention-To-Treat-Population (mITT): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben.

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
mortalität ^b					[0,21; 1,74] 0,3537

(Fortsetzung)

Morbidität

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LS-MW [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
<i>Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) (ergänzend dargestellt)</i>						
Werte zu Baseline	148	80,9 (41,5)	77	74,6 (37,0)	-	-
Werte nach 18 Monaten	137	75,1 (43,2)	51	101,1 (45,4)	-34,0 [-39,9; -28,1] < 0,001	-1,71 [-2,07; -1,34]
mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)						
Werte zu Baseline	148	0,80 (0,40)	77	0,79 (0,32)	-	-
Werte nach 18 Monaten	138	0,85 (0,50)	55	0,56 (0,40)	0,31 [0,23; 0,39] < 0,001	1,12 [0,78; 1,45]
Symptome einer autonomen Neuropathie (COMPASS-31) ^d						
Werte zu Baseline	148	30,6 (17,6)	77	30,3 (16,4)	-	-
Werte nach 18 Monaten	138	25,6 (17,1)	54	33,1 (17,6)	-7,5 [-11,9; -3,2] < 0,001	-0,51 [-0,83; -0,18]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e						
Werte zu Baseline	148	55,7 (20,0)	77	54,6 (18,0)	-	-
Werte nach 18 Monaten	138	57,0 (21,6)	56	47,8 (20,7)	9,5 [4,3; 14,8] < 0,001	0,53 [0,21; 0,85]
Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS) ^f						
Werte zu Baseline	148	29,7 (11,5)	77	29,8 (10,8)	-	-
Werte nach 18 Monaten	138	29,5 (12,7)	54	21,0 (13,4)	9,0 [7,0; 10,9] < 0,001	1,31 [0,97; 1,65]

(Fortsetzung)

Endpunkt	Patisiran		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Gefähigkeit (PND-Score)				
<i>PND-Score^c zu Baseline</i>				
I	148	36 (24,3)	77	20 (26,0)
II	148	43 (29,1)	77	23 (29,9)
IIIA	148	41 (27,7)	77	22 (28,6)
IIIB	148	28 (18,9)	77	11 (14,3)
IV	148	0	77	1 (1,3)
<i>PND-Score nach 18 Monaten</i>				
verschlechtert	138	30 (20,3)	55	32 (41,6)
unverändert	138	96 (64,9)	55	23 (29,9)
verbessert	138	12 (8,1)	55	0
fehlend	138	10 (6,8)	55	22 (28,6)
Gefähigkeit (FAP-Stadium)				
<i>FAP-Stadium^c zu Baseline</i>				
0	148	0	77	0
1	148	67 (45,3)	77	37 (48,1)
2	148	81 (54,7)	77	39 (50,6)
3	148	0	77	1 (1,3)
<i>FAP-Stadium nach 18 Monaten</i>				
verschlechtert	138	21 (14,2)	55	21 (27,3)
unverändert	138	112 (75,7)	55	34 (44,2)
verbessert	138	5 (3,4)	55	0
fehlend	138	10 (6,8)	55	22 (28,6)

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Norfolk-QoL-DN ^g						
Werte zu Baseline	148	59,6 (28,2)	77	55,5 (24,3)	-	-
Werte nach 18 Monaten	136	55,4 (30,6)	49	71,7 (29,3)	-21,1 [-27,2; -15,0] < 0,001	-1,05 [-1,39; -0,70]

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	148	143 (96,6)	77	75 (97,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	148	54 (36,5)	77	31 (40,3)	0,91 [0,64; 1,28] 0,5764
Schwere unerwünschte Ereignisse					
	148	42 (28,4)	77	28 (36,4)	0,78 [0,53; 1,15] 0,2138
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	148	7 (4,7)	77	11 (14,3)	0,33 [0,13; 0,82] 0,0169 AD = 9,6 %
Häufige unerwünschte Ereignisse³ Preferred Term (PT)					
Peripheres Ödem	148	44 (29,7)	77	17 (22,1)	n. e.
Infusionsbedingte Reaktion	148	28 (18,9)	77	7 (9,1)	n. e.
Stürze	148	25 (16,9)	77	22 (28,6)	n. e.

³ Dargestellt wurden UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % unter Verwendung der Preferred Terms nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Übelkeit	148	22 (14,9)	77	16 (20,8)	n. e.
Harnwegsinfektion	148	19 (12,8)	77	14 (18,2)	n. e.
Muskelschwäche	148	5 (3,4)	77	11 (14,3)	n. e.
Anämie	148	3 (2,0)	77	8 (10,4)	n. e.
Synkope	148	3 (2,0)	77	8 (10,4)	n. e.
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse⁴					
Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	148	8 (5,4)	77	9 (11,7)	0,46 [0,19; 1,15] 0,0973
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC)	148	1 (0,7)	77	5 (6,5)	0,10 [0,01; 0,88] 0,0373 AD = 5,8 %

(Fortsetzung)

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)							
Gruppe		Baseline, n (%)		Post-Baseline schlechtester Wert, n (%)			
				Keine Suizidalität	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Missing
Placebo (N=77)	Keine Suizidalität	52 (67,5)	43 (55,8)	4 (5,2)	0	5 (6,5)	52 (67,5)
	Suizidgedanken	14 (18,2)	3 (3,9)	10 (13,0)	1 (1,3)	0	14 (18,2)
	Suizidales Verhalten	2 (2,6)	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0	2 (2,6)
	Missing	9 (11,7)	3 (3,9)	5 (6,5)	0	1 (1,3)	9 (11,7)
	<u>Gesamt</u>	77 (100,0)	50 (64,9)	19 (24,7)	2 (2,6)	6 (7,8)	77 (100)
Patisiran	Keine Suizidalität	112 (75,7)	95 (64,2)	9 (6,1)	0	8 (5,4)	112 (75,7)

⁴ 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.

(N=148)	Suizidgedanken	21 (14,2)	8 (5,4)	11 (7,4)	0	2 (1,4)	21 (14,2)
	Suizidales Verhalten	0	0	0	0	0	0
	Missing	15 (10,1)	6 (4,1)	2 (1,4)	0	7 (4,7)	15 (10,1)
	<u>Gesamt</u>	148 (100)	109 (73,6)	22 (14,9)	0	17 (11,5)	148 (100)

- Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.
- Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben: Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte.
- Ein Patient mit PND-Score IV wurde vor der Protokolländerung eingeschlossen, die einen PND-Score von maximal IIIB als Einschlusskriterium forderte.
- Die Gesamtpunktzahl des COMPASS-31 kann 0 bis 100 annehmen, wobei die höhere Punktzahl höhere Beschwerden angibt.
- Die EQ-5D VAS kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen.
- Der Gesamtscore des R-ODS kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist.
- 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; COMPASS 31 = Composite Autonomic Symptom Score; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS = EuroQoL visual analogue scale; FAP = familial amyloidotic polyneuropathy; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; mITT-Population = modifizierte Intention-To-Treat-Population; mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score + 7; MW = Mittelwert; N = Patientenanzahl in der Patientenpopulation (mITT- 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; QoL-DN = Quality of Life – Diabetic Neuropathy; R-ODS = Rasch-built Overall Disability Scale; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; 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 Onpattro® (Wirkstoff: Patisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

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

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

Es muss sichergestellt sein, dass dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten entsprechende Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden, um eine sichere und nachhaltige Anwendung des Arzneimittels in häuslicher Umgebung sicherzustellen, sodass das schwerwiegende Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) verhindert und/oder verringert wird.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Patisiran	503.155,29 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	98,74 €
Gesamt	503.254,03 €

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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken