

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach  
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre  
Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1  
oder 2))

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Patisiran (Onpattro) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>20</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Patisiran (Onpattro) wurde am 1. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Onpattro® zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 22. März 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Patisiran im Anwendungsgebiet „Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 29. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Patisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Patisiran nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Patisiran (Onpattro) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patisiran:**

Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Patisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hATTR-PN Stadium 1 und 2) zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
  - Vutrisiran (Beschluss vom 06. April 2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review (Magrinelli et al. 2020), ein systematisches Review (Zhao et al. 2019) und eine Leitlinie (Condoluci et al. 2021) identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln.

Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Wirkstoffe Vutrisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Nutzenbewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für den Wirkstoff Tafamidis konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.

Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 eine Therapie mit Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen hingegen wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Patisiran wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor.

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu Vutrisiran, welche Vutrisiran mit Patisiran vergleicht. Die Studie HELIOS-A ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit einer 18-monatigen Behandlungsphase.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130, einen Polyneuropathy Disability (PND) Wert  $\leq$  IIIb und einen Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  60 % aufwiesen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit erfolgter oder innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase anstehender Lebertransplantation sowie Patientinnen und Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klassifikation  $>$  II.

Es wurden 164 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 auf eine Behandlung mit Vutrisiran oder Patisiran randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte 18 Monate lang mit Vutrisiran subkutan alle 3 Monate oder Patisiran intravenös alle 3 Wochen entsprechend der Fachinformationen. Neben der Behandlung mit der Studienmedikation war, bis auf die Medikation, die ursächlich gegen die hATTR-Amyloidose angewendet wird, jegliche Begleitmedikation erlaubt. Eine patientenindividuell adäquate Behandlung konnte somit in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7). Weitere Endpunkte der Studie wurden zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

An die 18-monatige direktvergleichende Behandlungsphase schloss sich eine 42-monatige Extensionsphase sowie eine 1-jährige Beobachtungsphase an, die jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen und demnach nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

#### *Norfolk QoL-DN*

Der Fragebogen Norfolk QoL-DN besteht aus 35 Fragen, die sich auf die Domänen physische Funktion / große Nervenfasern (15 Fragen), Alltagsaktivitäten (5 Fragen), Symptome (8 Fragen), kleine Nervenfasern (4 Fragen) und autonome Funktionen (3 Fragen) verteilen. Die Antworten der Patientinnen und Patienten auf einzelne Fragen werden in Punkte überführt und daraus ein Gesamtwert gebildet, wobei eine geringere Punktezahl eine geringere Symptomatik bedeutet. Der Gesamtwert des Norfolk QoL-DN kann Werte von -4 bis 136 erreichen. Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen

Lebens. Der pharmazeutische Unternehmer ordnet den Fragebogen Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die psychische und soziale Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch den Norfolk QOL-DN jedoch nicht abgebildet. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich in der Studie HELIOS-A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)*

Der 10-MWT erfasst die Gehgeschwindigkeit über eine Strecke von 10 Metern und damit die körperliche Funktionalität der Patientinnen und Patienten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt „10-MWT“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)*

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde durch die Patientinnen und Patienten mit der EQ-5D VAS (Euro Quality Visual Analogue Scale) erfasst. Diese kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache*

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)*

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik wurde über den mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der Score basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Er besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Gewichtung aufweisen: NIS-Weakness (maximal 192 Punkte; erfasst Beeinträchtigungen der Muskelkraft in den unteren und oberen Extremitäten sowie in der von kranialen Nerven versorgten Muskulatur), NIS-Reflexes (maximal 20 Punkte), Quantitative Sensory Testing (QST, maximal 80 Punkte; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (maximal 10 Punkte, misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck (maximal 2 Punkte). Der Wert des mNIS+7 kann dabei 0 bis 304 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.

Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Auch für die dem mNIS+7 zugrundeliegenden Skalen wurden im Dossier keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt. Ferner sind die Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Domänen nicht ausreichend dargelegt.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Für den Endpunkt „mNIS+7“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *PND-Score und FAP-Stadium*

Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums der Patientinnen und Patienten wurden über den PND-Score und das FAP-Stadium per Fremdbeurteilung erfasst. Es wird dabei in folgende Stadien unterschieden:

Der PND-Score wird in Stadium I (Sensibilitätsstörung in den Gliedmaßen ohne motorische Störung), II (eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig), IIIA (Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke), IIIB (Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken) oder IV (Rollstuhl notwendig oder bettlägerig) unterschieden.

Das FAP-Stadium wird unterteilt in Stadium 0 (keine Beschwerden), I (keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden), II (Mobilität nur mit Gehhilfe) oder III (Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig).

Gehfähigkeit, gemessen anhand des PND-Scores bzw. des FAP-Stadiums, wird als patientenrelevant erachtet.

Die Bedeutung eines Wechsels in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. in einen niedrigen PND-Wert kann patientenindividuell und abhängig vom Ausgangswert unterschiedlich groß sein. Es besteht zudem insbesondere bei den niedrigen FAP-Stadien und PND-Werten eine Unsicherheit, ob die Beurteilung der Mobilität durch die Ärztin oder den Arzt bei der Visite die Mobilität der Patientin oder des Patienten im Alltag hinreichend sicher widerspiegelt. Die im Dossier vorgelegte Auswertung des relativen Risikos (RR) der Verbesserung (Wechsel in ein niedriges FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert) ist nicht sinnvoll interpretierbar. Die im Dossier vorgelegten Informationen zu FAP-Stadien und PND-Werten werden daher ohne Effektschätzer nur deskriptiv dargestellt. Es können somit keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

#### *Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)*

Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten über 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist. Die patientenberichtete Einschätzung zur Alltagsaktivität wird als patientenrelevant angesehen. Der R-ODS wurde nicht für Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose validiert. Da Unsicherheiten bestehen, dass der R-ODS geeignet ist, die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose adäquat zu erfassen, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „R-ODS“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Lebensqualität

In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Der „Norfolk QoL-DN“ wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

## Nebenwirkungen

### *SUEs*

In der Gesamtrate der SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer NYHA Klassifikation > II übertragen werden können.

### *Schwere UEs*

Für die Bewertung des Schweregrades der UE wurde lediglich eine dem Wortlaut der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade entsprechende Definition genutzt, nicht jedoch das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs.

In der Gesamtrate der schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

### *Abbruch wegen UEs*

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie HELIOS-A unter dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ erfasst. Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placebo-Infusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe jedoch nur im Interventionsarm Ereignisse in diesem PT erfasst werden.

Insgesamt liegen daher für den Endpunkt „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ keine verwertbaren (vergleichenden) Daten vor.

### *Weitere spezifische UEs*

Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“, „Herzinsuffizienz (SUEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die offene, randomisierte Studie HELIOS-A vor, in der Patisiran gegenüber Vutrisiran bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose in einer 18-monatige Behandlungsphase verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Norfolk QoL-DN“, „Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)“, „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“, „Hospitalisierungen

aufgrund jeglicher Ursache“ und „PND-Score und FAP-Stadium“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und bei mehreren spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Patisiran. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergeben sich somit in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität weder Vor- noch Nachteile für den Wirkstoff Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran. Zur Beurteilung der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich hingegen Nachteile für Patisiran gegenüber Vutrisiran in den Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und im Detail bei spezifischen UEs.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte für den Wirkstoff Patisiran, denen keine positiven Effekte gegenüberstehen.

Der G-BA folgt daher dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A23-118 vom 27. Februar 2024 und stellt gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass der Nutzen von Patisiran geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran. Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Onpattro (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV), da deren Aussagen auf der placebo-kontrollierten Zulassungsstudie zu Patisiran (APOLLO) beruhen, die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht betrachtet wird.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass der Wirkstoff Patisiran einen geringeren Nutzen aufweist als der Wirkstoff Vutrisiran.

Allein die Feststellung, dass der Nutzen von Patisiran gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran, führt nicht dazu, dass die Verordnung des Wirkstoffes Patisiran wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V eingeschränkt oder ausgeschlossen ist, 4. Kapitel § 11 Absatz 1 Satz 2 Verfo.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der offenen, randomisierten Studie HELIOS-A.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign ergeben sich jedoch Einschränkungen beim endpunktspezifischen Verzerrungspotential.

Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, aus denen sich der festgestellte Nutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, wird die Aussagesicherheit trotz der beschriebenen Limitation als „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Onpattro mit dem Wirkstoff Patisiran aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) und Vutrisiran bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor, in der Patisiran gegenüber Vutrisiran bei Erwachsenen mit hATTR-Amyloidose untersucht wird.

In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUEs, schwere UEs und im Detail in spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Patisiran.

In der Gesamtschau wird ein daher ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Patisiran gegenüber Vutrisiran abgeleitet.

Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Onpattro, da deren Aussagen nicht auf der hier herangezogenen Studie HELIOS-A beruhen.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese beziehen sich auf die Patientenzahlen zu Patisiran<sup>2</sup> aus dem Jahr 2019.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation und die Identifizierung unentdeckter hATTR-Amyloidosen kann sich eine höhere Anzahl in der Zielpopulation ergeben.

---

<sup>2</sup> Beschluss zu Patisiran vom 22. März 2019.

## 2.3 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: 9. Februar 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Patisiran sollte durch in der Therapie mit Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patisiran	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Vutrisiran	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	300 µg/kg = 23,31 mg	23,31 mg	3 x 10 mg	17,4	52,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg
Vutrisiran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	4,0	4,0 x 25 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patisiran 10 mg	1 IFK	8 845,67 €	2,00 €	504,58 €	8 339,09 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Tafamidis 20 mg	30 WKA	13 080,72 €	2,00 €	743,75 €	12 334,97 €
Vutrisiran 25 mg	1 ILO	79 799,01 €	2,00 €	4 556,74 €	75 240,27 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Entsprechend der Fachinformation von Patisiran sollten alle Patientinnen und Patienten 60 Minuten vor Verabreichung folgende Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: Corticosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent, intravenös), Paracetamol (500 mg, oral), H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, intravenös) und H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent, intravenös). Dabei

können Arzneimittel zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, als Äquivalente oral angewendet werden.

Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patientinnen und Patienten, die Vutrisiran oder Patisiran erhalten, eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2 500 IE bis 3 000 IE oder 2 500 IE pro Tag erhalten. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Patisiran							
Dexamethason 10 mg <sup>4</sup>	10 ILO à 5 mg	17,43 €	2,00 €	0,48 €	14,95 €	17,4	52,03 €
Paracetamol 500 mg <sup>4</sup>	20 TAB	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	17,4	2,74 €
Dimetinden 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	17,4	114,35€
Cimetidin 5 mg/kg	10 AMP à 200 mg	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Patisiran (Onpattro); Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Patisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Patisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken