



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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang.....	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen.....	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Nutzenbewertung	32
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	32
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	32
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
2.1.4	Therapiekosten.....	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.	83

5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	105
5.4	Stellungnahme der Akcea Therapeutics Germany GmbH	111
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	117
5.6	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	124
5.7	Stellungnahme von Prof. Dr. Schmidt, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie	130
D.	Anlagen	143
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	143

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Patisiran ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Patisiran wie folgt bewertet:

Für Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran ggü. Placebo bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) untersuchte. In der Studie wurden 225 erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien I bzw. II eingeschlossen. Die Randomisierung der Patienten zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1. Ausgeschlossen wurden Patienten im höchsten Stadium III, Patienten mit einer zurückliegenden oder geplanten Lebertransplantation und Patienten mit einem NYHA (New York Heart Association)-Score > 2, akuten Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten, oder einer instabilen Angina oder einer unkontrollierten kardialen Arrhythmie. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in der Studie APOLLO betrug 18 Monate im Patisiran- und 15 Monate im Kontrollarm (Median jeweils 19 Monate). Im Rahmen der Nachbeobachtung hatten die Patienten die Möglichkeit, an der Open-Label-Extensionsstudie (ALN-TTR-02-006) teilzunehmen, in welcher alle Patienten Patisiran erhalten. Die geplante Studiendauer der Studie beträgt ca. 5 Jahre. Derzeit ist diese noch laufend. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Interimsanalyse (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

In der Studie APOLLO waren die Patienten zu Studienbeginn im Mittel 62 Jahre alt und im Durchschnitt lag die Erstdiagnose 2,5 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück. 53 % der eingeschlossenen Patienten hatten bereits einen Transthyretin-Stabilisator erhalten (33 % mit Tafamidis, 20 % mit Diflunisal). Die Einnahme von Tafamidis oder Diflunisal in der Studie war entsprechend dem Studienprotokoll nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, eine alternative Therapie, z. B. mit Transthyretin-Stabilisatoren, beginnen und in der Studie verbleiben. Insgesamt begann ein Patient im Patisiran-Arm und 7 Patienten im Kontrollarm eine Therapie mit einem Transthyretin-Stabilisator. In der Studie APOLLO nahmen alle Patienten mindestens eine Begleitmedikation ein. Dabei waren im Patisiran- bzw. im Kontrollarm die häufigsten Begleitmedikationen Retinol (77 % vs. 73 %), Paracetamol (43 % vs. 35%), Pregabalin (30 % vs. 35 %), Gabapentin (26 % vs. 30 %), Furosemid (23 % vs. 38 %) und Loperamid (22 % vs. 18 %).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig einzuschätzen.

Ergebnisse der Studie APOLLO:

Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es verstarben 7 (4,7 %) Patienten im Patisiran- und 6 (7,8 %) Patienten im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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.

In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.

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.

Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)

Die mittlere Ganggeschwindigkeit wurde in der Studie APOLLO mittels dem 10-Meter Gehstest (10-MWT) gemessen und erfasst damit die körperliche Funktionalität der Patienten. Dabei wurde die Geschwindigkeit (in Meter pro Sekunde) gemessen, in der Patienten eine Strecke von 10 Metern ohne fremde Hilfe zurücklegen können. Der Einsatz von Gehhilfen war dabei erlaubt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn lag die mittlere Ganggeschwindigkeit bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 0,8 m/s. Nach 18 Monaten Behandlung betrug die mittlere Gehgeschwindigkeit der Patienten 0,85 m/s im Patisiran- und 0,56 m/s im Kontrollarm. Der Unterschied von 0,31 m/s ist statistisch signifikant (95%-KI [0,23; 0,39]; $p < 0,001$) und es handelt sich nach Berechnung des Hedges' g auch um einen klinisch relevanten Effekt.

Symptome einer autonomen Neuropathie (COMPASS-31)

Der Patientenfragebogen Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS-31) erfasst in 31 Fragen Vorliegen, Häufigkeit, Schweregrad und zeitliche Entwicklung verschiedener autonomer Dysfunktionen. Die Gesamtpunktzahl kann 0 bis 100 annehmen, wobei die höhere Punktzahl höhere Beschwerden angibt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn lagen die Werte des COMPASS-31 bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 30 Punkten. Nach 18 Monaten Behandlung betrug diese 25,6 im Patisiran- und 33,1 im Kontrollarm. Der Unterschied von -7,5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran (95%-KI [-11,9; -3,2]; $p < 0,001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Gehfähigkeit (PND-Score und FAP-Stadium)

Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums des 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.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten das PND-Stadium I (ca. 25 %), II (ca. 29 %) und IIIA (ca. 28 %) bzw. das FAP-Stadium I oder II (je ca. 50 %) auf.

Nach 18 Monaten zeigte sich im Patisiran-Arm bei einem großen Teil der Patienten eine unverändertes PND- bzw. FAP-Stadium (bei ca. 65 % bzw. 76 %). Im Kontrollarm war der Anteil der Patienten mit unverändertem Stadium geringer (ca. 30 % bzw. 44 %). Darüber hinaus war der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung im Kontrollarm etwa doppelt so hoch wie im Patisiran-Arm (PND: ca. 42 % vs. 20 %, FAP: 27 % vs. 14 %). Da die Ergebnisse hinsichtlich des PND-Scores und des FAP-Stadiums nur deskriptiv dargestellt wurden, können keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde durch die 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.

In den beiden Studienarmen betrug die Werte zu Studienbeginn ca. 55-56 Punkte. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit betrug diese ca. 57 Punkte im Patisiran- und ca. 48 Punkte im Kontrollarm. Der Unterschied von 9,5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran (95%-KI [4,3; 14,8]; $p < 0,001$). Dieser Effekt ist klinisch relevant (Hedges' g 0,53, 95%-KI [0,21; 0,85]).

Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)

Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten über 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn betrug der mittlere R-ODS bei den Patienten ca. 30 Punkte. Nach 18 Monaten Behandlung wiesen die Patienten im Patisiran-Arm mit 29,5 Punkten eine gleichbleibende Einschränkung auf, wobei sich der R-ODS im Kontrollarm verschlechterte (21 Punkte). Dieser Unterschied von 9 Punkten ist statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (95%-KI [7,0; 10,9]; $p < 0,001$) und nach Berechnung des Hedges' g handelt es sich auch um einen klinisch relevanten Effekt.

Zwischenfazit Morbidität

Für den Endpunkt Morbidität liegen in der Studie APOLLO statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zur mittleren Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT) Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) zugunsten von Patisiran vor.

Bei allen Morbiditätsendpunkten war die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer als im Patisiran-Arm (70 - 73 % vs. 93 %). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential aller Morbiditätsendpunkte.

In der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte mittlere Ganggeschwindigkeit, Gesundheitszustand und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten kann ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden.

Lebensqualität

In der Studie APOLLO wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) erfasst, welcher zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie entwickelt wurde. Dabei umfasst der Fragebogen 35 Fragen und kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen Gesamtwert des Norfolk QoL-DN von 59,6 Punkten im Patisiran- bzw. 55,5 Punkten im Kontrollarm auf. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit betrug der mittlere Norfolk QoL-DN 55,4 Punkte im Patisiran- bzw. 71,7 Punkte im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (95%-KI [-27,2; -15,0]; $p < 0,001$). Da für den Norfolk-QoL-DN keine valide MID (*Minimal Important Difference*) vorliegt, wurde zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Hedges' g ermittelt und es zeigte sich, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (Hedges' g -1,05, 95%-KI [-1,39; -0,70]). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Patisiran zeigte sich auch in allen Subskalen des Norfolk QoL-DN.

Wie bei den Morbiditätsendpunkten, war auch beim Lebensqualitätsfragebogen Norfolk QoL-DN die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer (62 %) als im Patisiran-Arm (91 %). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieses Endpunktes. Dessen unbenommen, kann aufgrund der Ergebnisse des Norfolk QoL-DN für den Endpunkt Lebensqualität ein Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden, der jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie APOLLO erfolgte standardisiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die Auswertungen basieren dabei auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten

haben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Monate in beiden Studiengruppen und die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation.

In beiden Behandlungsgruppen waren die am häufigsten aufgetretenen UE Diarrhö und periphere Ödeme. Dabei traten periphere Ödeme und auch infusionsbedingte Reaktionen im Patisiran-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm auf (periphere Ödeme 30 % vs. 22 %, Infusionsbedingte Reaktionen 19 % vs. 9 %). Stürze und Muskelschwäche wurden im Kontrollarm häufiger als im Patisiran-Arm verzeichnet (Stürze 29 % vs. 17 %, Muskelschwäche 14 % vs. 3 %), auch Anämien und Synkopen traten im Kontrollarm häufiger auf (jeweils 14 % vs. 3 %).

Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwere UE traten bei 28,4 % der Patienten im Patisiran- und bei 36,4 % der Patienten im Kontrollarm auf. Als häufigstes schweres UE trat Diarrhö bei 8 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen auf.

Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (36,5 % im Patisiran- vs. 40,3 % im Kontrollarm). Die häufigsten SUE waren dabei Herzerkrankungen mit ähnlicher Häufigkeit (13 %) in beiden Behandlungsgruppen. Als häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse² (Inzidenz $\geq 5\%$ und $\geq 5\%$ Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen) wurden dabei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, 5,4 % im Patisiran- vs. 11,4 % im Kontrollarm) und Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC, 0,7 % im Patisiran- vs. 6,5 % im Kontrollarm) erfasst. Die Unterschiede bzgl. des SOCs Nieren- und Harnwege sind dabei statistisch signifikant unterschiedlich (RR = 0,10, 95 % KI [0,01; 0,88], p = 0,0373).

Therapieabbruch wegen UE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger (14,3 %) als im Patisiran-Arm (4,7 %) auf (RR = 0,33, 95 % KI [0,13; 0,82], p = 0,0169). Es ergibt sich daher für diesen Endpunkt ein geringerer Schaden unter Patisiran im Vergleich zu Placebo.

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)

Mit Hilfe der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), einem standardisierten klinischen Interview, wurde in der Studie APOLLO erfasst, ob die Patienten suizidale Gedanken, suizidales Verhalten oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht zum Studienbeginn, nach 9 und nach 18 Monaten Behandlungszeit aufwiesen.

Zu Studienbeginn wiesen die meisten Patienten keine Suizidalität (67,5 % im Kontrollarm vs. 75,6 % im Patisiran-Arm) oder Suizidgedanken auf (18,2 % im Kontrollarm vs. 14,2 % im Patisiran-Arm). Der Anteil an Patienten mit Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten³ war im Kontrollarm (24,7 % bzw. 2,6 %) höher als im Patisiran-Arm (14,9 % bzw. 0 %). Dabei nahm im Kontrollarm der Anteil der Patienten mit Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline zu; im Patisiran-Arm blieben die Anteile vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit keiner Suizidalität war sowohl zu Baseline als auch nach der Behandlung im Kontrollarm niedriger (Baseline 67,5 %, Post-Baseline 64,9 %) als im Patisiran-Arm (Baseline 75,6 %, Post-Baseline 73,6 %). Insgesamt nahm damit der Anteil an Patienten mit Suizidgedanken im Kontrollarm zu, wobei im Patisiran-Arm keine Zunahme dieses Anteils zu verzeichnen war. Vor dem Hintergrund der

² unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

³ jeweils schlechtester Wert nach der Baseline-Erhebung (entsprechend nach 9 bzw. 18 Monaten Behandlungszeit).

heterogenen Werte zu Baseline und da die Daten nur deskriptiv dargestellt wurden, können jedoch keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz der Ergebnisse des C-SSRS getroffen werden.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor. Da es insgesamt nicht plausibel erscheint, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe der Studienmedikation, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der Grunderkrankung mit den UE erfasst wurden und in dem gezeigten Unterschied resultieren.

Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Gesamtbewertung

Die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Placebo über 18 Monate bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose.

Für die Endpunktkategorie Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt Morbidität liegen in der Studie APOLLO statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zur mittleren Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) zugunsten von Patisiran vor.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen ebenso statistisch signifikante Ergebnisse des Fragebogens Norfolk-QoL-DN zugunsten von Patisiran vor.

Allerdings muss bei den insgesamt positiven Ergebnissen hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität diskutiert werden, dass ein Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte vorlag, da die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer war als im Patisiran-Arm (Morbidität 70-73 % vs. 93 % bzw. Lebensqualität 62 % vs. 91 %). Dies führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieser Endpunkte.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor. Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Trotz des hohen Verzerrungspotentials der Endpunkte stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Patisiran in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Studie APOLLO auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als beträchtlich ein.

2.1 3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Onpattro mit dem Wirkstoff Patisiran. Onpattro wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO vor, in der 225 Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose eingeschlossen wurden und die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Placebo über 18 Monate untersucht wurde. Die Daten der Studie APOLLO sind für die Nutzenbewertung relevant. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer eine Interimsanalyse der noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie (ALN-TTR-02-006, Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) im Stellungnahmeverfahren vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

In Bezug auf die Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten. Statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Patisiran liegen für die Morbiditätsendpunkte mittlere Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) und bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität (mittels Norfolk-QoL-DN) vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Das Verzerrungspotential der Studie wird als gering eingestuft. Da die Anzahl an Patienten, die bei den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten, deutlich geringer war als im Patisiran-Arm (bei der Morbidität 70-73 % vs. 93 % bzw. dem Lebensqualitätsfragebogen 62 % vs. 91 %) liegt ein Ungleichgewicht von fehlenden Werten in den Behandlungsgruppen vor. Vor diesem Hintergrund ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotential der Nebenwirkungen wird ebenso als hoch eingestuft, da die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer im Patisiran-Arm höher war als im Kontrollarm.

Trotz des hohen Verzerrungspotentials der Endpunkte stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Patisiran in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Studie APOLLO auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als beträchtlich ein.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientenzahlen (ca. 40 bis 240) basierte auf einer Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2016 und ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher können diese Daten nicht herangezogen werden.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Neuberechnung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen. Anhand des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuro-

pathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten⁴ ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)⁵ einschließlich einer Umfrage an klinischen ATTR-Amyloidose-Zentren in Deutschland und Österreich, wird angenommen, dass sich der Anteil an Patienten mit Polyneuropathien auf 75 % beläuft, von denen ca. 70 % der Patienten dem Stadium 1 oder 2 zuzuteilen sind. Auch wenn diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet sind, da z. B. Doppelerfassungen nicht ausgeschlossen sind, wurden diese Anteile seitens der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von Patisiran als repräsentativ eingeschätzt. Basierend auf der angenommenen Grundgesamtheit von 673 Patienten und der entsprechenden Anteile aus der oben genannten Publikation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der hATTR-Amyloidose eine Patientenzahl von ca. 350 Patienten.

Die Angabe der Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob es sich hierbei um eine Über- oder Unterschätzung handelt.

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: 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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.

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.

⁴ Anzahl an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentierter Diagnose (ICD-10-Diagnosecode E85.1). Quelle: GKV-Spitzenverband, Jahr 2017.

⁵ Hund et al., 2018: Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V., Akt Neurol 2018; 45: 605–616.

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patisiran	kontinuierlich, alle 3 Wochen	17	1	17

Verbrauch:

Die Dosierung von Patisiran erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁶.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	300 µg/kg KG	23,1 mg	3 x 10 mg	17	51 x 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (KII)	10.464,62 €	1,77 €	597,06 €	9.865,79 €

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 18.01.2019)

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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 Onpattro® sollten alle Patienten 60 Minuten vor der Verabreichung von Patisiran 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 bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patienten, die Patisiran erhalten, eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2.500 IE pro Tag erhalten. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ^{8,9}	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Prämedikation				
Corticosteroid: Dexamethason 10 mg, i.v.				
10 x 5 mg: 17,10 € ¹⁰	14,85 € (1,77 € 0,48 €)	2,97 €	17	50,49 €
Paracetamol 500 mg, oral				
20 x 500 mg: 1,50 € ¹⁰	1,36 € ¹¹ (0,08 € 0,06 €)	0,07 €	17	1,16 €
H1-Blocker: Diphenhydramin 50 mg, oral				
50 x 50 mg: 8,75 € ¹⁰	7,91 € ¹¹ (0,44 € 0,40 €)	0,16 €	17	2,69 €

⁷ §130 SGB V und § 130a SGB V.

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

⁹ Gerundetes Zwischenergebnis.

¹⁰ Festbetrag Stufe I.

¹¹ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) 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.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ^{8,9}	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
H2-Blocker Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€ 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

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

Am 27. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Patisiran beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 17.04.2019 B3

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 Endpunkten¹²:

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

Studie APOLLO: Patisiran vs. Placebo¹³

Mortalität

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 (%)	
Gesamt-mortalität ^b	148	7 (4,7)	77	6 (7,8)	0,61 [0,21; 1,74] 0,3537

¹² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019), sofern nicht anders indiziert.

¹³ Die Auswertungen für alle Wirksamkeitseindpunkte erfolgten für die modifizierte Intention-To-Treat-Population (mITT): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben.

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)				

Endpunkt	Patisiran		Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<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)
Gehfähigkeit (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
	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 Ereignisse ¹⁴ 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.

¹⁴ Dargestellt wurden UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ unter Verwendung der Preferred Terms nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und $\geq 5\%$ 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 Ereignisse¹⁵					
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	<u>Gesamt</u>
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)

¹⁵ 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-Steuer: 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 17. Januar 2019 (BANz AT 05.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Patisiran wie folgt ergänzt:

Patisiran

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität ^b	148	7 (4,7)	77	6 (7,8)	0,61 [0,21; 1,74] 0,3537

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

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

**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]
Endpunkt	Patisiran		Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Gehfähigkeit (PND-Score)						
<i>PND-Score^g 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)		



Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz LSM [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Gefährigkeit (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)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Endpunkt	Patisiran		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
<i>Norfolk-QoL-DN^d</i>						
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]
Nebenwirkungen						
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	
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 %	



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 (%)	
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.
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 %

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)							
Gruppe	Baseline, n (%)			Post-Baseline schlechtester Wert, n (%)			
	Keine Suizidalität	Keine Suizidalität	Suizidgedanken	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Missing	Gesamt
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)
	Gesamt	77 (100,0)	50 (64,9)	19 (24,7)	2 (2,6)	6 (7,8)	77 (100)

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

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.



Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)							
Gruppe	Baseline, n (%)		Post-Baseline schlechtesten Wert, n (%)				Gesamt
			Keine Suizidalität	Suizidgedanken	Suizidales Verhalten	Missing	
Patisiran (N = 148)	Keine Suizidalität	112 (75,7)	95 (64,2)	9 (6,1)	0	8 (5,4)	112 (75,7)
	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)
	Gesamt	148 (100)	109 (73,6)	22 (14,9)	0	17 (11,5)	148 (100)

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.
b Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben: Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte.
c Ein Patient mit PND-Score IV wurde vor der Protokolländerung eingeschlossen, die einen PND-Score von maximal IIIB als Einschlusskriterium forderte.
d Die Gesamtpunktzahl des COMPASS-31 kann 0 bis 100 annehmen, wobei die höhere Punktzahl höhere Beschwerden angibt.
e Die EQ-5D VAS kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen.
f Der Gesamtscore des R-ODS kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist.
g 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 = Patientenzahl 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 = Systemorganiklasse; (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-Steuer: 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Patisiran eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Patisiran
- **Handelsname:** Onpatro®
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyloidose (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2019
- **Beschlussfassung:** Ende März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391)

- [Modul 1 \(260,8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2656/2018-10_01_Modul1_Patisiran.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2656/2018-10_01_Modul1_Patisiran.pdf)
- [Modul 2 \(1.022,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2657/2018_10_01_Modul2_Patisiran.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2657/2018_10_01_Modul2_Patisiran.pdf)
- [Modul 3 \(856,4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2658/2018-10-01_Modul3A_Patisiran.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2658/2018-10-01_Modul3A_Patisiran.pdf)
- [Modul 4 \(2,5 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/389/>

02.01.2019

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(135,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2661/2018-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Patisiran-D-391.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2019
- Mündliche Anhörung: 11.02.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Patisiran%20-%202018-10-01-D-391>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Patisiran - 2018-10-01-D-391). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Inhalte drucken [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.02.2019 um 17:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Patisiran**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alnylam Germany GmbH	22.01.2019
Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.	22.01.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.01.2019
Akcea Therapeutics Germany GmbH	23.01.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.01.2019
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alnylam Germany GmbH						
Schmeil, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schönhart, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Vorwerk, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Baumann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.						
Hahn, Fr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Kristen, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Akcea Therapeutics Germany GmbH						
Jiresch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zeitler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Genet, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Harms, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Med. Klinik B, Universitätsklinikum Münster						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Patisiran (<i>ONPATTRO</i> ®)
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Maximilianstraße 35a 80539 München Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Patisiran (<i>ONPATTRO</i>[®]) gemäß § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Da es sich bei Patisiran um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden (<i>Orphan Drug</i>) handelt, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung, die von der EU Kommission am 27.08.2018 erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs 1 SGB V als belegt. Demnach war das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V von Patisiran „zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (<i>hATTR</i>-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ (1) auf Basis der Zulassungsstudie APOLLO (ALN-TTR02-004) zu bewerten.</p> <p>Bei der seltenen <i>hATTR</i>-Amyloidose handelt es sich um eine rasch progrediente und tödlich verlaufende Erkrankung, bei der die Ablagerungen von fehlgefaltetem Transthyretin zu sensorischen, motorischen, autonomen, gastrointestinalen sowie kardialen Beschwerden führen (2-5). Die Erkrankung führt regelhaft zu massiven Einschränkungen in der Lebensqualität und Autonomie der Patienten (5-8).</p> <p>Patisiran handelt es sich nicht um ein krankheitsmodifizierendes, sondern um ein kausal wirkendes Arzneimittel, dessen innovativer therapeutischer Ansatz auf RNA-Interferenz zur gezielten Suppression der Synthese des Transthyretin-Proteins basiert. Durch die Wirkung von</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patisiran wird die Bildung von Amyloidfibrillen unterbunden, wodurch die Krankheitsursache eliminiert wird.</p> <p>Im Rahmen der APOLLO-Studie konnte durchgehend sowie konsistent gezeigt werden, dass ein Arzneimittel (hier Patisiran) erstmalig ein nachhaltiges Aufhalten des kontinuierlich fortschreitenden Krankheitsverlaufes, eine effektive Stabilisierung bzw. Linderung der krankheitsbedingten Symptomatik sowie einen Erhalt bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt (9, 10). Gleichzeitig belegte der Vergleich zur Placebo-basierten Kontrolltherapie das gute und handhabbare Sicherheitsprofil von Patisiran (9, 10).</p> <p>Der G-BA kommt in der Nutzenbewertung von Patisiran zusammenfassend zu dem Schluss, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Behandlung mit Patisiran einen positiven Effekt bezüglich der Morbidität, insbesondere zu Aspekten der körperlichen Funktionsfähigkeit bzw. motorischen Einschränkung, sowie bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität hat (11). Des Weiteren stuft der G-BA das Sicherheitsprofil von Patisiran beim Vergleich zur Placebo-basierten Kontrollbehandlung als akzeptabel ein (11).</p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden Alnylam genannt) stimmt der Bewertung des G-BA in der Mehrzahl der in die Bewertung eingeflossenen Aspekte zu, möchte dennoch zu verschiedenen spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Patisiran Stellung beziehen.</p> <p><u>Übersicht der spezifischen Aspekte in der Nutzenbewertung des G-BA, zu denen Alnylam Stellung beziehen möchte</u></p> <p>1 Patientenrelevanz von Endpunkten</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.1 Patientenrelevanz der kardialen Symptomatik gemessen anhand der Serumkonzentration des N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP)</p> <p>1.2 Patientenrelevanz der Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des <i>modified Body Mass Index</i> (mBMI)</p> <p>1.3 Patientenrelevanz der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand der Subkomponente <i>Lower Limbs</i> (LL) des <i>Neuropathy Impairment Score</i> (NIS).</p> <p>1.4 Patientenrelevanz der Mobilität bewertet anhand des <i>Polyneuropathy Disability</i> (PND)-Scores</p> <p>2 Ergebnisse der APOLLO-Studie</p> <p>2.1 Daten der Subkomponente „orthostatische Intoleranz“ des <i>Composite Autonomic Symptom Score</i> (COMPASS)-31</p> <p>2.2 Sicherheitsdaten</p> <p>2.3 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene</p> <p>3 Angaben zu langanhaltenden Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten anhand der Daten der Open Label Extensionsstudie (OLE) ALN-TTR02-006</p> <p>4 Beurteilung der Sicherheit</p> <p>5 Spezifizierungen zu Endpunktoptimalisierungen: Testdurchführung des <i>Timed 10-Meter Walk Test</i> (T10MWT) zur Messung der körperlichen Funktionalität</p> <p>6 Allgemeine Anmerkungen zur Studie und zum Studiendesign</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6.1 Unterschiede in der Verteilung der Baselinecharakteristika bezüglich asiatischer Herkunft und Genotyp von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen</p> <p>6.2 Informationen zur Generierung der Randomisierungssequenz</p> <p>6.3 Informationen zur Anzahl der Patienten zu den Zeitpunkten der Protokolländerungen</p> <p>Zudem hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit der Bewertung der Patientenzahlen und der Therapiekosten von Patisiran gem. § 35a SGB V beauftragt (12).</p> <p>Zu dieser Bewertung nimmt die Firma Alnylam zu folgenden Aspekten Stellung:</p> <p>7 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>8 Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>8.1 Stichprobenumfang und Hochrechnung</p> <p>8.2 Verwendung des <i>Clopper-Pearson</i>-Intervalls</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Patientenrelevanz der Endpunkte		
1.1 Patientenrelevanz der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration		
S. 13 Tabelle 4 S. 14 Z. 7 ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Kardiale Symptomatik erfasst mit NT-proBNP-Serumkonzentration: Dieser Endpunkt ist nicht patientenrelevant in dem Sinne, dass er abbildet, wie sich ein Patient fühlt, Funktionen wahrnehmen kann oder überlebt“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die kardiale Symptomatik, welche durch die Ablagerung von Amyloidfibrillen im bzw. am Herzgewebe hervorgerufen wird, ist eine schwerwiegende Manifestation der hATTR-Amyloidose. Diese kann sich beispielsweise zu einer tödlich verlaufenden Kardiomyopathie entwickeln (13). Generell stellen kardiale Ereignisse die Haupttodesursache der Patienten mit Kardiomyopathie dar (3, 14). Dabei sind kardiale Beschwerden oftmals unspezifisch und umfassen Symptome der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Leistungsknick, Beinschwellung und Palpitationen (5). Die kardiale Symptomatik geht mit einem verschlechterten allgemeinen Gesundheitszustand, einer geringeren Lebensqualität und einem</p>	<p><u>Zu kardialen Biomarker-Untersuchungen</u> Bei der Bestimmung kardialer Biomarker wie dem N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP) handelt es sich um asymptomatische Befunde, die nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet werden. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verkürzten Gesamtüberleben der hATTR-Amyloidosepatienten einher (6, 15-17). Da die kardiale Beteiligung den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflusst und somit von hoher Relevanz für die erkrankten Patienten ist, sind die gezielte Überwachung und frühzeitige Behandlung der kardialen Symptomatik wichtige Behandlungsziele in der Indikation (2, 5, 18, 19).</p> <p>In der APOLLO-Studie wurden verschiedene kardiale Marker bzw. kardiale Manifestationen untersucht (9). Dabei wurden die Ergebnisse zur Veränderung der NT-proBNP-Serumkonzentration im Nutzendossier von Patisiran detailliert dargestellt (10). Die NT-proBNP-Serumkonzentration ist ein Marker, dessen Erhöhung stark mit einer Verkürzung des Gesamtüberlebens korreliert (20). Demnach hat eine kardiale Beteiligung, in der APOLLO-Studie operationalisiert als NT-proBNP-Serumkonzentration, durchaus eine patientenrelevante Bedeutung.</p> <p>Von Gillmore <i>et al.</i> wurde eine Klassifizierung der Schwere der krankheitsbedingten kardialen Manifestation auf Basis der NT-proBNP-Serumkonzentration vorgeschlagen (20). Dies verdeutlicht, dass es sich hierbei um einen objektiven und validen Parameter handelt, auf dessen Basis die Patienten im klinischen Alltag bezüglich der Schwere ihrer krankheitsbedingten Symptome untersucht und bewertet werden. Weitere kardiale Aspekte, die im Rahmen der APOLLO-Studie erhoben wurden, sind u. a. die Wanddicke des linken Ventrikels oder Untersuchungen mittels</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Echokardiogramm (9, 21). Die Ergebnisse dieser Parameter zeigen übereinstimmend zu den NT-pro-BNP-Ergebnissen, dass die Behandlung mit Patisiran die kardiale Symptomatik der hATTR-Amyloidose stabilisiert bzw. sogar verbessert (9, 21).</p> <p>Abschließend schätzt Alnylam somit die Bewertung der patientenrelevanten kardialen Symptomatik anhand der objektiv bestimmten NT-proBNP-Serumkonzentration als valide und somit als bewertungsrelevant ein.</p>	
<p>1.2 Patientenrelevanz der Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI</p>		
<p>S. 13 Tabelle 4 S. 14 Z. 7 ff</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Ernährungszustand erfasst mit mBMI: Der mBMI berechnet sich aus dem Produkt aus BMI und dem Serumalbumin-Spiegel (Gramm/Liter). Dieser Endpunkt ist nicht patientenrelevant in dem Sinne, dass er abbildet, wie sich ein Patient fühlt, Funktionen wahrnehmen kann oder überlebt“.</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die krankheitsbedingte Polyneuropathie der hATTR-Amyloidose hat auch Auswirkungen auf die gastrointestinale Funktionalität (z. B. häufiges Auftreten von Diarrhö) der Patienten, was sich oftmals durch massiven ungewollten Gewichtsverlust und Untergewicht der Patienten bemerkbar macht (22). Eine Malnutrition mit einhergehender Kachexie ist dabei ein wichtiges Merkmal der</p>	<p>Zum mBMI</p> <p>Beim mBMI handelt es sich um einen Surrogatparameter, der nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet wird.</p> <p>Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien (22). Diese Merkmalsausprägung wird in der APOLLO-Studie beispielsweise dadurch deutlich, dass das mediane Gewicht der Studienteilnehmer bei 65,5 kg lag, wobei die Spanne des Körpergewichtes von 36,2 kg bis 110,3 kg reichte (23). Im Vergleich hierzu betrug in Deutschland im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht 77 kg (24). Eine Verbesserung bzw. Stabilisierung des Ernährungszustandes ist daher von immenser Bedeutung für die Patienten, um der Kachexie entgegenzuwirken und den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten zu verbessern.</p> <p>Der Ernährungszustand wurde in der APOLLO-Studie anhand des objektiv ermittelten mBMI erhoben. Beim mBMI ist dabei ein Produkt des BMI und der Albuminserumkonzentration. Das Einbeziehen der Albuminserumkonzentration ist bei der Ermittlung des mBMI insofern wichtig, als dass dabei das Vorliegen von Ödemen, welche krankheitsbedingt häufig auftreten und das Ergebnis falsch positiv verfälschen könnten, berücksichtigt wird (2). Der objektive mBMI ist ein in der Indikation weit verbreiteter und von Experten empfohlener Parameter zur Bewertung des patientenrelevanten Ernährungszustandes (2, 5, 18, 25). Dabei gibt der mBMI unter anderem auch Auskünfte über die Schwere der hATTR-Amyloidose (25).</p>	

Stellungnehmer: Alynlam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend ist aus Sicht von Alynlam der mBMI ein geeigneter Parameter, anhand dessen Ergebnisse Rückschlüsse zum patientenrelevanten Ernährungszustand der hATTR-Amyloidosepatienten gezogen werden können.	
1.3 Patientenrelevanz der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand der Subkomponente NIS-LL		
S. 41 Z. 40 f S. 42 Z. 2f	<p>G-BA Nutzenbewertung:</p> <p>„Daher wurde der Endpunkt mNIS+7 (und dessen Teilkomponenten) nicht als patientenrelevant eingeschätzt“</p> <p>„[...] motorische Einschränkungen erfasst durch den NIS-Weakness (wegen fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, siehe Tabelle 5 [...]“</p> <p>Stellungnahme Alynlam:</p> <p>Die polyneuropathische Symptomatik ist eine schwerwiegende Manifestation der progressiven hATTR-Amyloidose (4). Die polyneuropathischen Symptome wirken sich hierbei insbesondere sowohl auf die sensorischen als auch auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten aus (2, 5, 18).</p> <p>Die Symptomatik der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie ist jedoch komplex und manifestiert sich an verschiedenen Körperregionen unterschiedlich stark, weshalb die Erhebung und Bewertung der polyneuropathischen Beschwerden</p>	<p><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhand von adäquaten Messinstrumenten eine große Herausforderung darstellt. Oftmals macht sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie besonders in den unteren Gliedmaßen bemerkbar, was typischerweise zu atrophen Fußheberparesen mit Gang- und Standstörung führt, welche wiederum rasch fortschreiten und die Patienten innerhalb weniger Jahre von Gehhilfen abhängig machen (5). Daher ist in der Indikation hATTR-Amyloidose insbesondere die Untersuchung und Bewertung der polyneuropathischen Symptomatik in den unteren Gliedmaßen von enormer Patientenrelevanz, da diese Beschwerden bereits in frühen Stadien der Erkrankung (bereits ab FAP-Stadium 1) auftreten und unbehandelt exponentiell progressiv fortschreiten (5).</p> <p>Ähnliche polyneuropathische Beschwerden, wenngleich deutlich weniger ausgeprägt als bei hATTR-Amyloidosepatienten (5), sind auch bei Patienten mit Diabetes-bedingter Polyneuropathie bekannt: diese Patienten leiden ebenfalls unter motosensorischen Störungen, die ähnlich wie bei der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie meist an den Zehen und Füßen beginnen und sich von dort distal-symmetrisch ausbreiten (5, 26). Daher ist die Symptomatik der Diabetes-induzierten Polyneuropathie an den unteren Gliedmaßen ähnlich zu jener der hATTR-bedingten Polyneuropathie, auch wenngleich bei Diabetikern die polyneuropathische Symptomatik weit weniger rasch fortschreitet (27). Zur Bewertung der polyneuropathischen Symptomatik in den unteren Gliedmaßen wird bei Diabetes-bedingter Polyneuropathie</p>	<p>kann dabei 0 bis 304 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der validierte NIS-LL, eine Subkomponente des NIS-Weakness, eingesetzt (27-29). Trotz kontinuierlicher Verbesserungen einiger Komponenten der NIS-Instrumente sind der NIS-Weakness sowie insbesondere dessen Subkomponente NIS-LL konstante Messgrößen zur Erhebung der polyneuropathischen Symptomatik in den unteren Gliedmaßen (10, 30, 31).</p> <p>Zuvor wurde der NIS-LL in der Indikation hATTR-Amyloidose-bedingte Polyneuropathie in Stadium 1 zur Effektivitätsbewertung von Tafamidis Meglumin verwendet, um Ergebnisse zur patientenrelevanten polyneuropathischen Symptomatik zu erheben (32). Der G-BA zog hierbei die Ergebnisse des NIS-LL heran, um den Zusatznutzen des Arzneimittels zu quantifizieren (33).</p> <p>Gemäß Verfahrensordnung quantifiziert der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Arzneimitteln maßgeblich anhand der Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (34). Daher lässt sich schlussfolgern, dass der G-BA den NIS-LL in der Indikation hATTR-Amyloidose zuvor als ausreichend valides Messinstrument betrachtet hat, auf Basis dessen Aussagen zum Zusatznutzen bezüglich der patientenrelevanten polyneuropathischen Symptomatik abgeleitet werden können. Auch die Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. berichtet in ihren aktuell veröffentlichten Empfehlungen zum Management der Transthyretin-Amyloidose, dass im Praxisalltag die Symptome an den unteren Gliedmaßen mit der Subskala NIS-LL erfasst werden (5).</p>	<p>autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daher betrachtet Alnylam die Ergebnisse der NIS-LL Komponente ebenfalls als bewertungsrelevant. Ergebnisse zum NIS-LL wurden im Nutzendossier sowohl im Rahmen der mNIS+7- als auch bei der NIS+7-Auswertung generiert und dargestellt (10). Diese Ergebnisse zeigen, dass ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Patisiran vorliegt, welcher anhand der Berechnung mittels <i>Hedges' g</i> zudem klinisch relevant ist (die Ergebnisse sind in der Übersichtstabelle 4-2 in Modul 4A des Patisiran-Dossiers zur Nutzenbewertung gelistet) (10). Somit bestätigen auch die Ergebnisse des NIS-LL die Wirksamkeit des Arzneimittels und zeigen, dass im Vergleich zur Kontrollbehandlung die Behandlung mit Patisiran der Verschlechterung der polyneuropathischen Symptomatik in den unteren Gliedmaßen effektiv entgegenwirkt (10).</p>	
<p>1.4 Patientenrelevanz der Mobilität bewertet anhand des PND-Scores</p>		
<p>S. 13 Tabelle 4 S. 19 Z. 4 ff</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>Die Mobilität gemessen anhand der Veränderung des PND-Scores wird vom G-BA in der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet.</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Alnylam begrüßt die Einschätzung des G-BA bezüglich der Validität des PND-Scores und der damit verbundenen Bewertung der</p>	<p>Nach 18 Monaten zeigte sich im Patisiran-Arm bei einem großen Teil der Patienten eine unverändertes PND- bzw. FAP-Stadium (bei ca. 65 % bzw. 76 %). Im Kontrollarm war der Anteil der Patienten mit unverändertem Stadium geringer (ca. 30 % bzw. 44 %). Darüber hinaus war der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung im Kontrollarm etwa doppelt so hoch wie im Patisiran-Arm (PND: ca.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientenmobilität. Somit folgt Alnylam der Einschätzung des G-BA bezüglich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes.	42 % vs. 20 %, FAP: 27 % vs. 14 %). Da die Ergebnisse hinsichtlich des PND-Scores und des FAP-Stadiums nur deskriptiv dargestellt wurden, können keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.
2. Ergebnisse der APOLLO-Studie		
2.1 Daten der Subkomponente „orthostatische Intoleranz“ des COMPASS-31		
S. 42 Z. 19	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Mit Ausnahme des COMPASS-31 sind alle Unterschiede klinisch relevant.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die durch die hATTR-Amyloidose bedingte patientenrelevante autonome Funktionsbeeinträchtigung wurde in der APOLLO-Studie anhand des validierten COMPASS-31-Fragebogens von den Studienteilnehmern selbst bewertet, welcher gemäß der Einschätzung des G-BA als valide betrachtet wird (11). Der G-BA stellt bei seiner Bewertung richtigerweise fest, dass der anhand des COMPASS-31 Gesamt-Scores gemessene Behandlungseffekt durch Patisiran bezüglich der autonomen Funktionalität zwar signifikant, jedoch anhand des <i>Hedges' g</i> knapp nicht mehr in jenem Bereich liegt, der als klinisch relevant betrachtet wird.</p>	<p><i>Zum COMPASS-31</i> Der Patientenfragebogen Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS-31) erfasst in 31 Fragen Vorliegen, Häufigkeit, Schweregrad und zeitliche Entwicklung verschiedener autonomer Dysfunktionen. Die Gesamtpunktzahl kann 0 bis 100 annehmen, wobei die höhere Punktzahl höhere Beschwerden angibt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Zu Studienbeginn lagen die Werte des COMPASS-31 bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 30 Punkten. Nach 18 Monaten Behandlung betragen diese 25,6 im Patisiran- und 33,1 im Kontrollarm. Der Unterschied von -7,5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran (95%-KI [-11,9; -3,2]; $p < 0,001$). Das 95%-Konfidenzintervall des <i>Hedges' g</i> liegt dabei nicht</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei dem COMPASS-31 handelt es sich um ein Messinstrument, das sich in sechs verschiedene Domänen gliedert, welche unterschiedliche Symptome des autonomen Nervensystems abdecken (35). Eine dieser Domänen ist die Domäne „Orthostatische Intoleranz“, mit welcher die Veränderung bezüglich des Orthostase-Syndroms unter der Behandlung beurteilt werden kann. In der Indikation hATTR-Amyloidose wird insbesondere das Orthostase-Syndrom vom G-BA als patientenrelevant betrachtet (36). Die Ergebnisse der COMPASS-31 Domäne „Orthostatische Intoleranz“ zeigten eindeutig, dass in der APOLLO-Studie ein signifikanter, aber auch klinisch relevanter Vorteil der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung vorlag (<i>Hedges' g</i>: -0,57 [95 %-KI: -0,89; -0,24]) (10). Daher konnten zwar nicht für alle durch den COMPASS-31 abgebildeten autonomen Symptome, aber für das patientenrelevante Orthostase-Syndrom neben dem statistisch signifikanten Vorteil auch ein klinisch relevanter Vorteil der Patisiranbehandlung nachgewiesen werden.</p> <p>Dieser Effekt von Patisiran auf das Orthostase-Syndrom sollte aus Sicht von Alnylam bei der Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran gesondert berücksichtigt werden.</p>	<p>vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p>
2.2 Sicherheitsdaten		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41 Z. 16 ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Die mittlere Behandlungsdauer lag in der Placebogruppe bei 15 Monaten, in der Patisiran-Gruppe bei 18 Monaten, [...].“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Im Nutzendossier von Patisiran wurden das Auftreten von UE als binäres Ereignis anhand des prozentualen Anteils an Studienteilnehmern mit UE ausgewertet. Um diese Anteile zwischen den Behandlungsgruppen zu beurteilen, wurden das Relative Risiko (RR), die <i>Odds Ratio</i> (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) bezüglich des Auftretens von UE analysiert und in Modul 4A des Nutzendossiers von Patisiran dargestellt (10). Da die Behandlungsdauer in den Behandlungsarmen unterschiedlich war (durch die häufigeren Therapieabbrüche war diese im Kontrollarm kürzer), wurden im Rahmen der Stellungnahme zudem <i>Time-to-Event</i> (TTE)-Analysen durchgeführt, um das zeitliche Auftreten der UE zu überprüfen. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind der Stellungnahme beigefügt (37).</p> <p>Die zusätzlichen TTE-Analysen der UE bestätigen die Nebenwirkungsergebnisse, die in Modul 4 des Patisiran-Nutzendossiers dargestellt sind. Dabei wird deutlich, dass die UE relativ frühzeitig im Studienverlauf auftreten. Auch die entsprechenden HR bestätigen, dass die Behandlung mit Patisiran</p>	<p><u>Zu Nebenwirkungen</u></p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor. Da es insgesamt nicht plausibel erscheint, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe der Studienmedikation, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der Grunderkrankung mit den UE erfasst wurden und in dem gezeigten Unterschied resultieren.</p> <p>Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keinen Nachteil im Vergleich zur Behandlung mit Placebo aufweisen (37). Bezüglich des Auftretens von UE, die zum Therapieabbruch oder zum Widerruf der Einwilligung führten, bestätigte sich anhand des HR sogar der positive Effekt von Patisiran (37).</p> <p>Zusammenfassend belegen somit sowohl die binären Auswertungen als auch die TTE-Analysen der Nebenwirkungsendpunkte das aus Sicht von Alnylam sehr gute Sicherheitsprofil von Patisiran.</p>	
2.3 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene		
S. 23 Tabelle 10	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>Der G-BA schätzt das Verzerrungspotential aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte als „hoch“ ein.</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die Symptomatik der hATTR-Amyloidose verschlechtert sich aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung oftmals rasch. Diese rasche Verschlechterung war auch bei einigen Studienteilnehmern in der APOLLO-Studie zu sehen, da bei diesen ein Progress der Erkrankung vorlag (21).</p> <p>Hierbei war ein Progress definiert als eine Veränderung des mNIS+7-Gesamtscores um ≥ 24 Punkte bei gleichzeitiger patientenrelevanten Verschlechterung der Mobilität, indiziert anhand der Einteilung in ein höheres FAP-Stadium, innerhalb von 9 Monaten (21).</p>	<p>Zum Verzerrungspotential (Endpunktebene)</p> <p>[...] Allerdings muss bei den insgesamt positiven Ergebnissen hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität diskutiert werden, dass ein Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte vorlag, da die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer war als im Patisiran-Arm (Morbidität 70-73 % vs. 93 % bzw. Lebensqualität 62 % vs. 91 %). Dies führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieser Endpunkte.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß der genannten Definition wiesen in der APOLLO-Studie mehr Studienteilnehmer im Kontrollarm als im Patiriran-Arm einen Progress auf (6 Studienteilnehmer [7,8 %] vs. 1 Studienteilnehmer [0,7 %]) (21). Zudem brachen mehr Studienteilnehmer im Kontrollarm als im Patisiran-Arm die Studie ab, indem sie ihre Einwilligung zurückzogen (11 Studienteilnehmer [14,3 %] vs. 1 Studienteilnehmer [0,7 %]), wobei 9 der 11 Patienten im Kontrollarm als Grund ebenfalls Krankheitsprogression angaben (21).</p> <p>Daher war krankheitsbedingt eine Ungleichverteilung von Studienabbrechern in den Behandlungsarmen zu beobachten, was wiederum zu einer ungleichen Verteilung fehlender Werte geführt hat.</p> <p>Um dies zu berücksichtigen wurden Sensitivitätsanalysen mit den mNIS+7- und Norfolk-QoL-DN-Daten durchgeführt, bei denen fehlende Werte ersetzt wurden (21). Diese bestätigten die Ergebnisse der Primäranalyse (21).</p> <p>Zudem wurden Daten im Rahmen der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) erhoben (detaillierter beschrieben unter dem nachfolgenden Punkt 3 der Stellungnahme) (38, 39). Die Ergebnisse der Interimsanalysen nach weiteren 52 Wochen Behandlung mit Patisiran bestätigen den Effekt des Arzneimittels hinsichtlich aller genannten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte. Für die</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienteilnehmer, die zuvor in der APOLLO-Studie mit Patisiran behandelt wurden, war auch nach 52 weiteren Behandlungswochen die Symptomverschlechterung fortlaufend und effektiv stabilisiert (38). Selbst bei den Studienteilnehmern, die vorher im Kontrollarm in der APOLLO-Studie waren und deren Symptomatik sich während der APOLLO-Studie verschlechtert hat, konnte die Beschwerden im Rahmen der OLE-Studie effektiv stabilisiert werden (38).</p> <p>Bezüglich des Auftretens von UE bestätigten die unter Punkt 2.2 der Stellungnahme beschriebenen zusätzlichen TTE-Analysen die primären Analysen zu den Nebenwirkungen (37). Zudem zeigen auch die OLE-Daten, dass selbst bei längerer Behandlung mit Patisiran keine neuen UE auftreten (38).</p> <p>Der G-BA selbst merkt an, dass unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte „die berichteten Ergebnisse zumindest keine Überschätzung des wahren Effektes darstellen“ (11).</p> <p>Insbesondere bei Berücksichtigung der TTE-Zusatzanalysen zu den UE sowie der Interimsdaten der OLE-Studie stimmt Alnylam dem G-BA in seiner Beurteilung zu. Dabei bestätigen alle bisherigen Analysen den eindeutig positiven Behandlungseffekt von Patisiran, sodass man von einer hohen Ergebnissicherheit der klinischen Daten bezüglich der hohen Effektivität und guten Sicherheit von Patisiran ausgehen muss.</p>	
<p>3. Angaben zu langanhaltenden Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten anhand der Daten der OLE-Studie</p>		

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43 Z. 28 ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Weitere Daten zum Sicherheitsprofil von Patisiran werden im Rahmen einer noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie erhoben“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die Ergebnisse der APOLLO-Studie belegten anhand der untersuchten Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte übereinstimmend und eindeutig, dass bei guter Verträglichkeit wichtige Behandlungsziele in der Indikation hATTR-Amyloidose durch die Patisiran-Behandlung erreicht werden können (9). Obwohl die Studiendauer der APOLLO-Studie bereits 18 Monate betrug, wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran zudem in einer laufenden OLE-Studie (ALN-TTR02-006) weiterhin untersucht. Diese dient zur Langzeituntersuchung der Effektivität und Sicherheit von Patisiran (38, 39). Die OLE-Studie umfasst 211 Studienteilnehmer, die zuvor in der APOLLO-Studie entweder mit Patisiran (N = 137) oder Placebo (N = 49) behandelt wurden, sowie zusätzlich Studienteilnehmer aus der OLE-Studie ALN-TTR02-003 der Phase-II Studie (ALN-TTR-002) zu Patisiran (N = 25) (38). Im Rahmen der APOLLO-Studie wurden zuvor 148 Studienteilnehmer mit Patisiran behandelt, von denen 6 Studienteilnehmer verstarben (10). Damit setzten insgesamt 96,5 % der noch lebenden APOLLO-Studienteilnehmer</p>	<p>Zur <i>Open-Label-Extensionsstudie</i></p> <p>Im Rahmen der Nachbeobachtung der Studie APOLLO hatten die Patienten die Möglichkeit, an der Open-Label-Extensionsstudie (ALN-TTR-02-006) teilzunehmen, in welcher alle Patienten Patisiran erhalten. Die geplante Studiendauer der Studie beträgt ca. 5 Jahre. Derzeit ist diese noch laufend. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Interimsanalyse (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus dem Patisiran-Arm die Therapie weiterhin fort und gingen zur Langzeitbeobachtung in die OLE-Studie über.</p> <p>Die geplante Dauer der OLE-Studie beträgt 5 Jahre. Wirksamkeitsuntersuchungen werden dabei in den ersten drei Jahren jährlich (52 Wochen, 2 Jahre, 3 Jahre) durchgeführt. Zudem sind weitere Untersuchungen zur Effektivität geplant. Sicherheitsparameter werden während der OLE-Studie kontinuierlich beobachtet und erhoben (39).</p> <p>Zum Zeitpunkt der Stellungnahme liegen nun erstmals Interimsanalysen der OLE-Studie vor (mit Datum vom 08.01.2019), bei der die Daten nach 52 Wochen Behandlung im Rahmen der OLE-Studie analysiert wurden. Das heißt, dass nun für einen Teil der Studienteilnehmer Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran nach 30 Monaten (2,5 Jahre) Behandlung vorliegen (38).</p> <p>Analog zur APOLLO-Studie wurden bzw. werden fortlaufend in der OLE-Studie u.a. folgende Endpunkte untersucht (in der angegebenen Hierarchisierung, die Interimsergebnisse nach 52 Wochen sind in den angegebenen Tabellen im Studienbericht der OLE-Studie dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik anhand des mNIS+7, des NIS+7 und der NIS-Komponenten <ul style="list-style-type: none"> ○ Daten siehe Tabelle 11-14 im OLE-Studienbericht 	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i> (Norfolk QoL-DN) Fragebogens<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 15 im OLE-Studienbericht• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale</i> (EQ-5D VAS) im OLE-Studienbericht<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 17 im OLE-Studienbericht• Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 18 im OLE-Studienbericht• Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 19 im OLE-Studienbericht• Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 20 im OLE-Studienbericht• Veränderung der autonomen Funktionalität gemessen anhand des COMPASS-31	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 21 im OLE-Studienbericht● Veränderung der Mobilität anhand der FAP- und PND-Klassifizierung<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 23-24 im OLE-Studienbericht● Veränderung der kardialen Symptomatik anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 26 im OLE-Studienbericht● Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE)<ul style="list-style-type: none">○ Daten siehe Tabelle 28 im OLE-Studienbericht <p>Somit werden in der OLE-Studie Daten zu sämtlichen patientenrelevanten Endpunkten, die auch in Modul 4A des Nutzendossiers von Patisiran präsentiert wurden, erhoben und ausgewertet.</p> <p>Die Baselinewerte der OLE-Studie ergeben sich dabei aus der letzten Visite der Elternstudien. In der OLE-Interimsanalyse wurden Baselinewerte mit den Werten nach 52 Wochen Patisiranbehandlung verglichen und die Veränderungen entsprechend analysiert (39).</p> <p>Die OLE-Daten bestätigen den langanhaltenden Behandlungseffekt von Patisiran hinsichtlich aller genannten Morbiditäts- und</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualitätsendpunkte. Dabei konnte für die mit Patisiran vorbehandelten Studienteilnehmer gezeigt werden, dass auch nach 52 weiteren Behandlungswochen mit Patisiran die Symptomverschlechterung, entgegen des exponentiell progressiven Erkrankungscharakters, fortlaufend effektiv stabilisiert wird (38).</p> <p>Der stabilisierende Effekt der Patisiran-Behandlung war nicht nur bei den langfristig mit Patisiran behandelten Studienteilnehmern zu sehen, sondern auch bei jenen, die zuvor in der APOLLO-Studie mit Placebo behandelt wurden und während dieser eine Symptomverschlechterung erfahren haben (10). Die Daten der OLE-Studie legen nahe, dass nun die Progression der Erkrankung bei diesen Patienten ebenfalls effektiv aufgehalten wurde (38).</p> <p>Die Daten zu den Langzeit-Sicherheitsendpunkten der OLE-Studie bekräftigen zudem das gute Sicherheitsprofil des Arzneimittels, welches aus der APOLLO-Studie ersichtlich war.</p> <p>Bei Gegenüberstellung der Nebenwirkungsraten bezüglich der UE (Gesamtrate) und SUE wird deutlich, dass der Anteil an Studienteilnehmern mit UE auch nach weiteren 52 Wochen Arzneimittelexposition ähnlich zu jenen ist, der im Rahmen der APOLLO-Studie nach 18 Monate Behandlung mit Patisiran ermittelt wurde.</p>	

Tabelle 1: Übersicht UE-Gesamtraten der mit Patisiran behandelten Studienteilnehmer der APOLLO-Studie sowie der Studienteilnehmer der OLE-Studie, die anschließend an die APOLLO-Studie weitere 52 Wochen mit Patisiran behandelt wurden

	Patisiran-Arm APOLLO (004) n/N (%)	004-Patisiran-Arm OLE (006) n/N (%)
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE	143/148 (96,6)	131/137 (95,6)
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE	54/148 (36,5)	48/137 (35,0)
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten	7/148 (4,7)	11/137 (8,0)
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod führten	6/148 (4,1)	10/137 (7,3)

Quelle: (10, 21, 38)

Zu den UE, die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer in der OLE-Studie auftraten, zählten Diarrhö, peripheres Ödem, Harnwegsinfektionen, Stürze, Nasopharyngitis, Husten sowie Infusions-bedingte Reaktionen (siehe Tabelle 29 des Interims-Studienberichtes der OLE-Studie) (38). Hierbei handelt es sich um die gleichen UE, die ebenfalls im Rahmen der APOLLO-Studie bei Patisiran-behandelten Studienteilnehmern am häufigsten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgetreten sind (9). Es sind somit keine unerwarteten UE im Rahmen der OLE-Studie im Vergleich zur APOLLO-Studie bei der Behandlung mit Patisiran aufgetreten.</p> <p>Die Gesamtraten der UE nach 52 Wochen waren bei Studienteilnehmern, die zuvor in der APOLLO-Studie mit Placebo behandelt wurden, etwas höher als bei jenen, die nur mit Patisiran behandelt wurden (siehe Tabelle 28 des OLE-Studienberichtes) (38). Dies kann allerdings auch durch die stärker fortgeschrittene Erkrankung dieser Studienteilnehmer hervorgerufen worden sein.</p> <p>Insgesamt kann auf Basis der OLE-Interimsauswertung somit zusammenfassend bestätigt werden, dass Patisiran auch langfristig effektiv bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil wirkt.</p>	
4. Beurteilung der Sicherheit		
S. 43 Z. 26	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Basierend auf den vorliegenden Daten ist das Sicherheitsprofil von Patisiran akzeptabel.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die im Rahmen der APOLLO-Studie und der OLE-Studie erhoben wurden, sowie insbesondere unter Berücksichtigung der in Punkt 2.2, Punkt 2.3 und Punkt 3 der Stellungnahme genannten Aspekte als auch aufgrund der Tatsache, dass die Bewertung der</p>	<p><i>Zu den Nebenwirkungen</i></p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.</p> <p>Da es insgesamt nicht plausibel erscheint, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe der Studienmedikation, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der Grunderkrankung mit den UE erfasst wurden und in dem gezeigten Unterschied resultieren.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheit in der APOLLO-Studie im Vergleich zu einer Placebo-Therapie stattfindet, ist das Sicherheitsprofil von Patisiran als „ <i>sehr gut</i> “ einzustufen.	Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.
5. Spezifizierungen zu Endpunktoptimalisierungen		
5.1 Testdurchführung des Timed 10-Meter Walk Test (T10MWT) zur Messung der körperlichen Funktionalität		
S. 16 Z. 38 f	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Angaben zu den genauen Bedingungen der Testdurchführung (z. B. Start aus dem Stand oder gehend) fehlen.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Alnylam stimmt dem G-BA zu, dass sich die genauen Bedingungen der Testdurchführung anhand der Angaben im Dossier nicht ableiten lassen. In dem Instruktionsprotokoll zum T10MWT, welches der Stellungnahme beigefügt ist, wird die Durchführung des Tests näher beschrieben (40). Zur Erhebung des T10MWT wurde die 10-Meter-Distanz markiert, an deren Anfang und Ende jeweils ein Stuhl platziert war. Der Start</p>	<p>Zum 10-MWT</p> <p>Die mittlere Ganggeschwindigkeit wurde in der Studie APOLLO mittels dem 10-Meter Gehstest (10-MWT) gemessen und erfasst damit die körperliche Funktionalität der Patienten. Dabei wurde die Geschwindigkeit (in Meter pro Sekunde) gemessen, in der Patienten eine Strecke von 10 Metern ohne fremde Hilfe zurücklegen können. Der Einsatz von Gehhilfen war dabei erlaubt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Zu Studienbeginn lag die mittlere Ganggeschwindigkeit bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 0,8 m/s. Nach 18 Monaten Behandlung betrug die mittlere Gehgeschwindigkeit der Patienten 0,85 m/s im Patisiran- und 0,56 m/s im Kontrollarm. Der Unterschied von 0,31</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgte im Gehen bei Passieren des Anfangs auf Höhe des ersten Stuhls, gestoppt wurde beim Passieren des Endes auf Höhe des zweiten Stuhls. Die Zeitmessung begann, sobald die Zehen des führenden Fußes die 0-Meter-Marke gekreuzt haben, und wurde gestoppt, wenn die Zehen des führenden Fußes die 10-Meter-Marke passierten.</p> <p>Der Test wurde im Inneren („Indoor“) auf einem ebenerdigen, geraden und ruhigen Korridor durchgeführt. Zudem wurde der T10MWT in einer oder in der Nähe einer medizinischen Einrichtung durchgeführt, um die Studienteilnehmer bei möglichen Stürzen adäquat medizinisch zu behandeln. Studienteilnehmer, die körperliche Unterstützung, sprich Unterstützung von anderen Personen, bei der Bewältigung der Strecke bedurften, sollten den Test nicht ausführen.</p> <p>Nähere Angaben zum Test sowie das Testformular sind dem Instruktionsdokument des T10MWT zu entnehmen (40).</p>	<p>m/s ist statistisch signifikant (95%-KI [0,23; 0,39]; $p < 0,001$) und es handelt sich nach Berechnung des Hedges' g auch um einen klinisch relevanten Effekt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Allgemeine Anmerkungen zur Studie und zum Studiendesign		
6.1 Unterschiede in der Verteilung der <i>Baseline</i> -Charakteristika bezüglich asiatischer Herkunft und Genotyp von mehr als 10 % zwischen den Studienarmen		
S. 41 Z. 14 ff	<p>G-BA Nutzenbewertung: <i>„Die Baseline-Charakteristika sind weitgehend vergleichbar in den beiden Gruppen. Unterschiede von mehr als 10 % gab es z.B. für den Anteil asiatisch-stämmiger Patienten oder dem Genotyp“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Die Studienteilnehmer der APOLLO-Studie wurden zufällig über Randomisierung zu den beiden Behandlungsarmen im Verhältnis 2:1 (Patisiran:Placebo) zugeordnet. Das bedeutet, dass auftretende Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baseline-Charakteristika von mehr als 10 % ebenfalls zufällig zu Stande kamen.</p> <p>Die Unterschiede der Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen lagen beim Anteil asiatisch-stämmiger Patienten bei 11,8 % [Patisiran: 15,5 %; Placebo: 27,3 %] und beim Genotyp (V30M) bei 14,7 % [Patisiran: 37,8 %; Placebo: 51,9 %] (10).</p> <p>Im Rahmen der Dossiererstellung wurden Subgruppenanalysen für alle im Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse auf eine Effektmodifikation hinsichtlich der Region</p>	Wird zur Kenntnis genommen. Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[Nicht-Europa vs. Europa] sowie bezüglich des Genotyps [V30M vs. andere] untersucht (10). Diese Untersuchungen lieferten aber keinen Hinweis darauf, dass Effektmodifikationen bezüglich dieser Subgruppen vorliegen (10).</p> <p>Daher kommt Alnylam zusammenfassend zu dem Schluss, dass die leichte Ungleichverteilung der beiden Baseline-Charakteristika zwischen den Studienarmen keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit hat.</p>	
6.2 Informationen zur Generierung der Randomisierungssequenz		
S. 22 Fussnote Tabelle 9	<p>G-BA Nutzenbewertung: „Keine genaue Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz“</p> <p>Stellungnahme Alnylam: Im Randomisierungsplan, welcher der Stellungnahme beigefügt ist, wird die Durchführung der Randomisierung der APOLLO-Studie näher beschrieben (41).</p> <p>Die Randomisierung zu den Behandlungsarmen der APOLLO-Studie erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des <i>Neuropathy Impairment Scores</i> (10-49 vs. 50-130), „early-onset“ V30M-Mutation (< 50 Jahre bei „Onset“ der Erkrankung) vs. alle anderen Mutationen (inklusive „late-onset“ V30M-Mutation) sowie vorheriger Behandlung mit einem Tetramerstabilisator (ja vs. nein). Die Studienteilnehmer</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden zentral durch ein Interactive-Voice-Response-System zu den Behandlungsarmen randomisiert. Die Randomisierungsnummern wurden sequentiell zu den acht Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren zugewiesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NIS 10-49, „early-onset“ V30M, Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 2. NIS 10-49, „early-onset“ V30M, keine Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 3. NIS 10-49, „later-onset“ V30M und alle anderen Mutationen, Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 4. NIS 10-49, „later-onset“ V30M und alle anderen Mutationen, keine Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 5. NIS 50-100, „early-onset“ V30M, Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 6. NIS 50-100, „early-onset“ V30M, keine Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 7. NIS 50-100, „later-onset“ V30M und alle anderen Mutationen, Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 8. NIS 50-100, „later-onset“ V30M und alle anderen Mutationen, keine Vorbehandlung mit Tetramerstabilisator 	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die 2:1 Allokation (Patisiran:Placebo) wurde dabei bei Berücksichtigung der acht Kombinationen der Stratifizierungsfaktoren beibehalten. Dennoch bestand keine Einschränkung der Randomisierung bezüglich der Anzahl an Studienteilnehmer innerhalb einer Kombination der Stratifizierungsfaktoren, da das Randomisierungsschema ausreichend Nummern generierte, um eine willkürliche Anzahl an eingeschlossenen Patienten innerhalb der Kombinationsmöglichkeiten zu randomisieren. Insgesamt wurden 216 Randomisierungsnummern per Stratum und somit insgesamt 1728 Randomisierungsnummern für alle acht Strata generiert.</p> <p>Die Behandlungscodes wurden mit Hilfe des SAS® PROC PLAN.4 generiert. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden zu der nächsten möglichen Behandlungszuweisung innerhalb eines Blocks der relevanten Stratifizierungskombination zugewiesen.</p> <p>Nähere Angaben zur Randomisierung der APOLLO-Studie sind dem Randomisierungsplan zu entnehmen (41).</p>	
6.3 Informationen zur Anzahl der Patienten zu den Zeitpunkten der Protokolländerungen		
	<p>G-BA Nutzenbewertung: Anmerkung des G-BA zum globalen Protokoll Version 3.0 (21. März 2014), 4.0 (24. April 2014), 5.0 (04. August 2014) und 6.0 (08. September 2015):</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Anzahl der eingeschlossenen Patienten unklar“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Alnylam ergänzt die Information, wie viele Patienten an folgenden Zeitpunkten in die Studie eingeschlossen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21. März 2014: 2 Patienten • 24. April 2014: 6 Patienten • 04. August 2014: 18 Patienten • 08. September 2015: 141 Patienten. 	
7. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation		
S 17 Tabelle 1	<p>Bewertung IQWiG:</p> <p>„Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>In Modul 3 des Nutzendossiers von Patisiran wurde die GKV-Zielpopulation, welche anhand der Fachinformation als erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 definiert wurde (1), anhand einer Analyse von Routinedaten aus einer Stichprobe von gesetzlichen Krankenkassen</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientenzahlen (ca. 40 bis 240) basierte auf einer Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2016 und ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher können diese Daten nicht herangezogen werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde eine Neuberechnung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(GKV) im Umfang von 3.367.298 Versicherten (siehe nachfolgenden Punkt 8.1 dieser Stellungnahme) erhoben (23). Dabei wurde ermittelt, dass die Patientenanzahl der GKV-Zielpopulation bei etwa 40 bis 240 Patienten liegt.</p> <p>Aktuell sind wenige Angaben in der Literatur zu finden, die Aussagen zur Anzahl der hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie in den entsprechenden Stadien in Deutschland zulassen.</p> <p>Neuere Publikationen legen allerdings nahe, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Patisiran im Bereich der von Alnylam angegebenen Spanne liegt.</p> <p>So wird beispielsweise in der Publikation des <i>European Network for TTR-FAP</i>, einer Organisation europäischer Experten für Transthyretin-Amyloidose bedingter Polyneuropathie, aus dem Jahre 2016 angegeben, dass in Deutschland die Fallzahl der Patienten mit hATTR-Amyloidose bedingter Polyneuropathie auf etwa 120 Patienten geschätzt wird (18). Dabei wird nicht weiter unterschieden, in welchem Polyneuropathie-Stadium sich die Patienten befinden.</p>	<p>Anhand des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten¹⁶ ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)¹⁷ einschließlich einer Umfrage an klinischen ATTR-Amyloidose-Zentren in Deutschland und Österreich, wird angenommen, dass sich der Anteil an Patienten mit Polyneuropathien auf 75 % beläuft, von denen ca. 70 % der Patienten dem Stadium 1 oder 2 zuzuteilen sind. Auch wenn diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet sind, da z. B. Doppelerfassungen nicht ausgeschlossen sind, wurden diese Anteile seitens der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von Patisiran als repräsentativ eingeschätzt. Basierend auf der angenommenen Grundgesamtheit von 673 Patienten und der entsprechenden Anteile aus der oben genannten Publikation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der hATTR-Amyloidose eine Patientenzahl von ca. 350 Patienten.</p>

¹⁶ Anzahl an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentiertem Diagnose (ICD-10-Diagnosecode E85.1).
Quelle: GKV-Spitzenverband, Jahr 2017.

¹⁷ Hund et al., 2018: Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V., Akt Neurol 2018; 45: 605–616.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kurz vor Einreichung des Dossiers hat die Deutsche Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. eine Publikation bezüglich Empfehlungen zum Management bei Patienten mit Transthyretin-Amyloidose in Deutschland und Österreich veröffentlicht (5). Für Deutschland und Österreich zusammen schätzen die deutschsprachigen Experten die Fallzahl der Transthyretin-Amyloidose auf 350 bis 400 Fälle (5). Zudem geben die Experten an, dass ca. 75 % dieser Patienten polyneuropathische Symptome aufweisen, was etwa 260-300 Patienten mit Transthyretin-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie entspricht (5). Von denen wiesen wiederum ca. 70 % eine Polyneuropathie der Stadien 1 (ca. 45 %) oder 2 (ca. 25 %) auf (5), was in Deutschland und Österreich zusammen in etwa einer Patientenanzahl von 180 bis 210 Patienten entspricht. Das würde bedeuten, dass die Fallzahl nur für Deutschland betrachtet sogar noch geringer wäre. Zudem merken die Experten an, dass diese Zahl aufgrund von möglichen Doppelerfassungen durch Mehrfacherhebungen unsicher und somit sogar geringer sein kann (5). Allerdings ist es auch möglich, dass die tatsächliche Anzahl an Patienten mit Transthyretin-Amyloidose höher sein kann, da aufgrund der multisystemischen und oftmals unspezifisch wirkenden Symptomatik nicht alle Fälle akkurat diagnostiziert sind (5).</p> <p>Zusammenfassend vertritt Alnylam daher die Ansicht, dass die im Nutzendossier von Patisiran angegebene Spanne von 40 bis 240 Patienten die Anzahl der Patienten in der GKV-</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob es sich hierbei um eine Über- oder Unterschätzung handelt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zielpopulation des Arzneimittels in Deutschland abdeckt. Diese Ansicht wird zudem von publizierten Angaben verschiedener nationaler als auch internationaler Experten der Indikation gestützt.	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8. Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
8.1 Stichprobenumfang und Hochrechnung		
S. 13 Z. 2 ff	<p>Bewertung IQWiG: <i>„Der pU gibt nicht den exakten Umfang der Stichprobe an, die der Routinedatenanalyse zugrunde liegt, und ob für die Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands die Anzahl der Erwachsenen in der Stichprobe im Jahr 2016 mit durchgängiger Beobachtbarkeit im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 herangezogen wurde. Daher können sowohl die Hochrechnung als auch die Berechnung der Spanne für die GKV-Zielpopulation zum größten Teil rechnerisch nicht nachvollzogen werden.“</i></p> <p>Stellungnahme Alnylam: Zur Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz der Grunderkrankung: Die zugrundeliegende Stichprobe der Forschungsdatenbank des Institutes für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) umfasst 3.367.298 Versicherte, die vom 01. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2016 durchgängig beobachtbar waren, ausgenommen Versicherte, die in 2016 verstorben sind. Zur Hochrechnung der Zielpopulation:</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank umfasst 3.847.086 Versicherte, die vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2016 durchgängig beobachtbar waren, ausgenommen Versicherte, die in 2016 verstorben sind.</p> <p>Im Endbericht der Routinedatenanalyse der Prävalenz und Inzidenz der hATTR-Amyloidose Version 1.3 sind die Bezugsgrößen im <i>Kapitel 6 Hochrechnung</i> ergänzt worden. Dieser liegt in aktualisierter Fassung der Stellungnahme bei (42).</p>	
7.2 Verwendung des <i>Clopper-Pearson</i> -Intervalls		
S. 13 Z. 9 ff	<p>Bewertung IQWiG: „Auch liegt keine Erklärung vor, weshalb die Berechnung der Spanne nach dem <i>Clopper-Pearson</i>-Intervall erfolgte.“</p> <p>Stellungnahme Alnylam:</p> <p>Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach dem <i>Clopper-Pearson</i>-Intervall. Die <i>Clopper-Pearson</i>-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als konservativ bezüglich des berechneten Konfidenzintervalls (43).</p> <p>Im Endbericht der Routinedatenanalyse der Prävalenz und Inzidenz der hATTR-Amyloidose Version 1.3 wurde die Begründung mit entsprechendem Verweis zur Literatur eingefügt. Dieser liegt der Stellungnahme bei (42).</p>	Wird zur Kenntnis genommen. Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATTRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
2. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:31.
3. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(10):528-40.
4. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2451-66.
5. Deutsche Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich 2018 [
6. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*. 2013;29(1):63-76.
7. Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS((c))). *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2015;20(3):319-27.
8. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of community genetics*. 2018;9(1):93-9.
9. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2018;379(1):11-21.
10. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Patisiran. Modul 4A. Oktober 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Patisiran 2019 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf].
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2018 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2661/2018-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Patisiran-D-391.pdf].
13. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *The American journal of managed care*. 2017;23(7 Suppl):S107-S12.
14. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
15. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2015;22(2):123-31.

16. Lane T, Bangova A, Fontana M, Hutt DF, Strehina SG, Whelan CJ, et al. Quality of life in ATTR amyloidosis (Oral Presentation). *From: First European Congress on Hereditary ATTR amyloidosis. Orphanet journal of rare diseases.* 2015;10.
17. Grogan M, Dispenzieri A, Carlsson M, Schumacher J, Steward M. Description of the Health-Related Quality of Life of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Subjects from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (Presentation). *From: Heart Failure Society of America 21st Annual Scientific Meeting (2017). Journal of Cardiac Failure.* 2017;23.
18. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology.* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133(24):2404-12.
20. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal.* 2017.
21. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-TTR02-004 Patisiran-LNP (ALN-TTR02) - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). 2017.
22. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 2014;9:61.
23. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Patisiran. Modul 3A. Oktober 2018.
24. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
25. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve.* 2017;55(3):323-32.
26. Naidoo P, Liu VJ, Mautone M, Bergin S. Lower limb complications of diabetes mellitus: a comprehensive review with clinicopathological insights from a dedicated high-risk diabetic foot multidisciplinary team. *Br J Radiol.* 2015;88(1053):20150135.
27. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes care.* 2011;34(9):2054-60.
28. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology.* 1997;49(1):229-39.
29. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:8-13.
30. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology.* 2015;85(8):675-82.
31. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *Journal of the neurological sciences.* 2014;344(1-2):121-8.

32. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
33. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 - Tafamidis Meglumine 2012 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf].
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2018.
35. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *European journal of neurology*. 2015;22(7):1124-30.
36. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-012: Patisiran zur Behandlung der hATTR Amyloidose. 2018.
37. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Time-To-Event-Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten der APOLLO-Studie im Rahmen Nutzenbewertung von Patisiran. 2019.
38. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report Interim 2, ALN-TTR02-006 (Patisiran) dated 08 January 2019. A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy Who Have Completed a Prior Clinical Study with Patisiran. 2019.
39. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-TTR02-006: A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Patisiran in Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy who have completed a prior Clinical Study with Patisiran. *Version 4.0*. 2018.
40. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Timed 10-Meter Walk Test Instruction - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP).
41. Alnylam Pharmaceuticals Inc. RANDOMIZATION PLAN: SCHEDULE - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). Protocol ALN-TTR02-004. *Version 1*. 2013.
42. Xcenda GmbH. Analyse der Prävalenz und Inzidenz der hATTR-Amyloidose anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patisiran (*im Auftrag für Alnylam Germany GmbH*). *Version 1.3*. 2019.
43. Dunningan K. Confidence Interval Calculation for Binominal Proportions. 2008.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Datum	14. Januar 2019
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro)
Stellungnahme von	<p>PD Dr. med. Katrin Hahn Oberärztin der Klinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie Charitéplatz 1 10117 Berlin Katrin.Hahn@charite.de</p> <p>Prof. Dr. med. Arnt Kristen Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie Universitätsklinik Heidelberg Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Arnt.Kristen@med.uni-heidelberg.de</p> <p>für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.</p>

Abkürzungen

CIDP	chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie
FAP	familiäre Amyloidpolyneuropathie
mNIS	modifizierter Neuropathy Impairment Score
NIS	Neuropathy impairment Score
PNP	Polyneuropathie
QST	quantitative sensorische Testung
TTR	Transthyretin
Val30Met	Valin-Methionin-Mutation an Position 30

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die hereditäre Transthyretin (TTR) Amyloidose ist eine Systemerkrankung, die unbehandelt zum Tode führt. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise mit einer sensomotorisch-autonomen Polyneuropathie und/oder Kardiomyopathie [1-4].</p> <p>Genauere epidemiologische Daten liegen nicht vor. Schätzungen zufolge kann man von etwa 350-400 TTR Mutationsträgern in Deutschland und Österreich ausgehen [5]. Diese Zahl umfasst Patienten aller hATTR Krankheitsstadien.</p> <p>Die Symptomvielfalt stellt eine große Herausforderung an die klinische Beurteilung der Erkrankung dar. Die Patienten mit neurologischer Manifestation erfahren eine Vielzahl an Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen wie neuropathische Schmerzen, Sensibilitätsverluste in Händen und Füßen, Paresen, sexuelle Impotenz, Gewichtsverlust eine rasch fortschreitende invalidisierende Gangstörung oder eine orthostatische Dysregulation.</p> <p>In der Apollo Studie wurde der enormen Symptomdiversität Rechnung getragen. In einem standardisierten und hierarchischen Schema wurden multiple subjektive und objektive Endpunkte gewählt, um die Heterogenität sowohl aus Untersucher- als auch Patientensicht zu erfassen. Die beinhaltet den modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) als primären Endpunkt sowie für die sekundären Endpunkte die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk Quality of Life), Neurologische Einschränkung (NIS-W), Invalidität (Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS), Körperliche Bewegungsfähigkeit (timed 10 Meter Walk Test [10-MWT]), den modifizierten Body Mass Index (mBMI)</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und die autonome Funktionsbeeinträchtigung (Composite Autonomic Symptom Score 31 [COMPASS 31]).</p> <p>Wir schreiben diese Stellungnahme sowohl als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. als auch als hATTR Amyloidose-Experten mit klinischer Patisiran Erfahrung (Universitätsklinik Heidelberg: APOLLO Studienzentrum (8 Patienten; Compassionate Use Programm 15 Patienten); Universitätsklinik Heidelberg und Charité Universitätsmedizin Berlin: Compassionate Use Programm sowie nach Markteinführung). Beide Standorte gelten als spezialisierte Amyloidosezentren in Deutschland mit europäischer internationaler Vernetzung.</p> <p>Die weitgehend positive Nutzenbewertung für das Medikament Patisiran ist aus Sicht der behandelnden Ärzte sehr zu befürworten, da sich durch die Verfügbarkeit von Patisiran die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit hATTR-Amyloidose maßgeblich erweitert haben. Mit der Zulassung von Patisiran steht nun auch für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Polyneuropathie im Stadium 2) eine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung. Die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit dem bereits seit 2011 zugelassenen Medikament Tafamidis ist auf eine leichte Polyneuropathie (Stadium 1) beschränkt [6]. Der Erfolg der orthotopen Lebertransplantation ist ebenfalls nur bei Patienten mit Val30Met Mutation, früher Manifestation und geringer Krankheitssymptomatik überzeugend [7], stellt aber einen großen chirurgischen Eingriff mit eigener Mortalität und Notwendigkeit der lebenslangen Immunsuppression dar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NIS/mNIS+7</p> <p>Der NIS entspricht einer international standardisierten Erhebung polyneuropathischer Symptome und Befunde und hat sich seit vielen Jahrzehnten in der Evaluierung von Neuropathien unterschiedlichster Ätiologie etabliert (CIDP, paraproteinämische Polyneuropathien, diabetogene PNP) [8-10]. Der Score ist gut validiert und weltweit genutzt [11]. In elektronischer Version ist er in mehr als 25 Sprachen verfügbar [12]. NIS korreliert gut mit dem Grad der körperlichen Beeinträchtigung/Beweglichkeit bei Patienten mit Neuropathie aufgrund einer TTR Amyloidose [4].</p> <p>Für die Kohorte der TTR Amyloidose Patienten mit Neuropathie wurde eine retrospektive Analyse des „klassischen“ NIS durchgeführt, die aufgrund des für diese Patientengruppe typischen Erscheinungsbildes mit zusätzlich deutlicher Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern zu einer Modifikation veranlasste, die im APOLLO Trial durch den mNIS+7 angewandt wurde [13].</p> <p>Der mNIS+7 ist ein an das typische klinische Erscheinungsbild der hATTR-Amyloidose angepasster Kompositionsscore mit insgesamt 304 Punkten, basierend auf einer neurologischen Untersuchung und zusätzlich objektiven funktionellen Markern der klein- und großkalibrigen Nervenfasern. Alle in der Apollo Studie eingesetzten Untersucher wurden für die Score Erhebung in dem international renommierten Neuropathie Zentrum „Dyck Peripheral Nerve Research Laboratory, Mayo Clinic Rochester, MN, USA“ trainiert. In diesem Zentrum wurde der NIS Score entwickelt und für multipelste neuropathische Zustände untersucht.</p> <p>Der Score gliedert sich in 5 Domänen:</p>	<p>Zur <i>Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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.</p> <p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> 1. NIS-Weakness mit maximal 192 Punkten. Der NIS-Weakness zeigt eine strenge Korrelation zum Grad der Behinderung [14]. Im Gegensatz zu funktionellen Skalen wird der Score von einem unabhängigen medizinisch neurologischen Experten erhoben. Vorangegangene Studien in Patienten mit diabetogener Neuropathie haben für den NIS-Weakness einen Intrarater Korrelationskoeffizienten von $r > 0.9$ gezeigt [15]. 2. NIS-Reflexe erfasst für die klassischen Muskeleigenreflexe die Auslösbarkeit auf einer 3-stufigen Skala von 0 (normal) bis 2 (abwesend) mit einer maximalen möglichen Punktzahl von 20. Um bei einer überwiegend älteren Patientenpopulation eventuelle Alterungsprozesse zu berücksichtigen, wurde bereits für Patienten ab 60 Jahre eine Areflexie als physiologisch eingeordnet. 3. Die quantitative sensorische Testung (QST) evaluiert in einem standardisierten Setting (Hitze-Schmerzschwelle und Berührungsdruk) die Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern (A-delta und C-Fasern). Diese Fasern sind signifikant in Patienten mit hATTR Neuropathie betroffen. Klinisch manifestiert sich dies für den Patienten mit Schmerz- und Temperaturempfindungsstörungen. Es gilt als hinreichend belegt, dass Schmerz als auch eine Störung der Temperaturwahrnehmung mit einer schlechten Lebensqualität und einem schlechten Gesundheitsstatus korrelieren und damit patientenrelevant sind [16, 17]. QST erlaubt in ausreichend großen Kohorten eine valide quantifizierbare longitudinale Beurteilung [18]. 	<p>Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Domänen nicht ausreichend dargelegt.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Die Summe aus 5 Nervenleitungstest (Muskelsummenaktionspotentiale für sensible und motorische Nervenfasern des N. ulnaris, N. peroneus, N. tibialis, N. suralis) dargestellt als alters-, geschlechts- größen-, und gewichtsadjustierte Normabweichung von Perzentilen repräsentiert den funktionellen Status. Die neurographischen Messungen sind hoch standardisiert, quantifizierbar und mit gut validierten Referenzwerten vergleichbar. In Patienten mit hATTR Polyneuropathie zeigte sich eine enge Korrelation der Neurographie zu klinischen Zeichen [14].</p> <p>5. Der lageabhängige Blutdruck bildet das Risiko der orthostatischen Dysregulation ab, die regelhaft zu Schwindel mit Gang- und Standunsicherheit bis hin zu Synkopen und unkalkulierten Stürzen und daraus resultierenden Verletzungen. Damit ist von einer erheblichen Patientenrelevanz auszugehen.</p> <p>Der Kompositionsscore mNIS+7 zeigte eine strenge Korrelation zum Grad der Neuropathie als auch dem Grad der Behinderung [14].</p>	
<p>Ergänzend sind zwei formal falsche Aspekte in der Nutzenbewertung anzumerken:</p> <p>Seite 8, Zeile 12 „...Empfindungsverlust in Händen und Füßen (der zu Verbrennungen führen kann), ...“</p> <p>Der Empfindungsverlust führt nicht primär zu Verbrennungen. Als Folge des Empfindungsverlusts werden Gefahrensituationen von den Patienten nicht rechtzeitig festgestellt, so dass das Ausmaß der Verbrennungen ausgeprägter sein kann.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen. Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 10, Zeile 9 und weitere Stellen in der Nutzenbewertung: „frühere Tetramer-Einnahme“ oder „Tetramer-Medikation“: Die Therapie mit Tafamidis oder Diflunisal, auf die sich dieser Begriff beziehen soll, ist keine Tetramer-Therapie. Das Transthyretin ist in physiologischer Form ein Tetramer. Dieses TTR-Tetramer wird durch die genannten Medikamente stabilisiert. Es handelt sich bei diesen Substanzen daher um so genannte Transthyretin-Tetramer-Stabilisatoren. Korrekt wäre der Begriff „Tetramer-Stabilisator-Therapie“.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen. Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13 Tab. 4	<p><u>Anmerkung:</u> Es erscheint durch die vorliegende Datenlage hinreichend belegt (siehe allgemeine Ausführungen zum Punkt NIS), dass die Subscores des NIS für die Bereiche NIS-Weakness, Neurographie, QST und posturale Hypotension 1. patientenrelevant, 2. hoch standardisiert und für eine longitudinale Quantifizierbarkeit geeignet und 3. zu subjektiven Fragebögen bezüglich Grad der Behinderung, Grad der Neuropathie korrelierend sind [14, 18, 19].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der primäre Endpunkt, beurteilt anhand des mNIS+7 sowie der NIS+7 sind als patientenrelevant einzuschätzen.</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).
15 Absatz Bewertung/ Validität	<p>...Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Auch für die dem mNIS+7 zugrunde liegenden Skalen (NIS und NIS+7) wurden keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Eine Validierung des mNIS+7 erfolgte in großen Teilen durch Dyck et al. [14]. Für den NIS liegen bei hATTR-Amyloidose und anderen neuropathischen Syndromen bereits Validierungsstudien vor (z.B. [4, 11])</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die dem mNIS+7 zugrunde liegenden Skalen (NIS und NIS+7) wurden aussagekräftige Validierungsstudien vorgelegt.</p>	
15 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	<p>...Der mNIS+7-Gesamtscore berechnet sich aus den Subkomponenten zu Muskelschwäche, Einschränkungen der Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonomer Dysfunktion, welche teils als Fremdbeurteilung, teils als (semi-) objektive Tests erfasst werden und somit nicht direkt die Relevanz möglicher Einschränkungen für den Patienten abbilden: ...</p> <p><u>Anmerkung:</u> Siehe allgemeine Ausführungen zum Punkt NIS/mNIS+7</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der mNIS+7-Gesamtscore berechnet sich aus den Subkomponenten zu Muskelschwäche, Muskelreflexe, Empfindungsverlust, Störungen der Reizweiterleitung und autonomer Dysfunktion, welche teils als Fremdbeurteilung durch speziell geschultes medizinisches Personal (Neurologen), teils als standardisierte objektive Tests erfasst werden und deren</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Korrelation zu patientenrelevanten Scores in Validierungsstudien gezeigt werden konnte.	
15 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	<p>NIS-Weakness: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskeln auf einer 8-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit mögliche Funktionseinschränkungen für Patienten relevant sind, wird durch den NIS nicht direkt abgebildet. Dies gilt insbesondere für die niedrigen Ausprägungen der Skala (zu Baseline lag der mittlere Score bei 29 bzw. 33 von maximal 192 für die Patienten der Placebo- bzw. Patisiran-Gruppe).</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>NIS-Weakness mit maximal 192 Punkten. Basierend auf einer achtstufigen Skala von 0 (normal) bis 4 (Paralyse) wird durch den neurologischen Untersucher bilateral für die patientenrelevanten Muskelgruppen eine Einteilung gegeben. Der NIS-Weakness zeigt eine strenge Korrelation zum Grad der Behinderung [14]. Im Gegensatz zu funktionellen Skalen wird der Score von einem unabhängigen medizinisch neurologischen Experten erhoben. Vorangegangene Studien in Patienten mit diabetogener Neuropathie</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	haben für den NIS-Weakness eine Intrarater Korrelationskoeffizienten von $r > 0.9$ gezeigt [15].	
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> NIS-Weakness: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskeln auf einer 8-stufigen Skala eingeschätzt. Der NIS-Weakness zeigt eine strenge Korrelation zum Grad der Behinderung und wird daher als patientenrelevant eingeschätzt.	
15/16 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	NIS-Reflexes: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskelreflexe auf einer 3-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit mögliche Einschränkungen von Muskelreflexen für Patienten relevant sind, wird durch den NIS nicht direkt abgebildet. Die fragliche Patientenrelevanz zeigt sich auch daran, dass in der Auswertung des Scores bei Patienten über 60 Jahren das völlige Fehlen von Muskelreflexen als Normalzustand angesehen und entsprechend bewertet wird. <u>Anmerkung:</u> Es ist korrekt, dass der Reflexstatus isoliert betrachtet nur bedingt mit dem klinischen Bild der Neuropathie bzw. dem Grad der Behinderung korreliert. Er ist vielmehr als Teil der neuropathischen	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamteinschätzung zu betrachten. Da er in der älteren Population (> 60 Jahre) als isoliertes Zeichen (ohne klinische Symptome) einer Areflexie weichen kann, wurden diese Patienten bewusst „ausgeschlossen“ bzw. fließen als „normal“ in die Bewertung ein. Bei einem Subscore von 20 Punkten bzw. einem „normalen Grading aller Patienten >60 Jahre“ kann somit eine Verzerrung des Gesamtscore ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>NIS-Reflexes: Basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung) wird die Funktionsfähigkeit bestimmter Muskelreflexe auf einer 3-stufigen Skala eingeschätzt. Ob und inwieweit mögliche Einschränkungen von Muskelreflexen für Patienten relevant sind, wird durch den NIS-Reflexes nicht direkt abgebildet.</p>	
16 Absatz Bewertung/ Patient enrelevanz	<p>QST: Basierend auf standardisierten Berührungs-/Hitzereizen werden die Schwellenwerte von Patienten mit Referenzwerten verglichen und eingestuft. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Sensibilität als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die QST evaluiert in einem standardisierten Setting (Hitze-Schmerzschwelle und Berührungsdruck) die Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern (A-delta und C-Fasern). Diese Fasern</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind signifikant bei Patienten mit hATTR Neuropathie betroffen. Klinisch manifestiert sich dies für den Patienten mit Schmerz und Temperaturempfindungsstörungen. Es gilt als hinreichend belegt, dass Schmerz als auch eine Störungen der Temperaturwahrnehmung mit einer schlechten Lebensqualität und einem schlechten Gesundheitsstatus korrelieren und damit patientenrelevant sind [16, 17]. QST erlaubt in ausreichend großen Kohorten eine valide quantifizierbare longitudinale Beurteilung [18].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>QST: Basierend auf standardisierten Berührungs-/Hitzereizen werden die Schwellenwerte von Patienten mit Referenzwerten verglichen und eingestuft. Damit werden funktionale Marker des Schmerz- und Temperaturempfindens erhoben, die als patientenrelevant eingeordnet werden.</p>	
16 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	<p>Σ5 NC: Basierend auf 5 Nerven-/Reizweiterleitungstests werden die Ergebnisse der Patienten als Abweichungen von Normwerten dargestellt. Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Nerven-/Reizweiterleitung als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Neurographie ist technisch standardisiert, quantifizierbar und mit alters-, geschlechts- größen-, und gewichtsadjustierten Referenzwerten vergleichbar. In Patienten mit hATTR zeigte sich eine strenge Korrelation der Neurographie zu klinischen Zeichen [14].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Σ5 NC: Basierend auf 5 Nerven-/Reizweiterleitungstests werden die Ergebnisse der Patienten als Abweichungen von Normwerten dargestellt. In vorangegangenen Untersuchungen zeigte sich eine Korrelation zu klinischen Zeichen. Es kann somit im Gesamtkontext der anderen Parameter von einer Patientenrelevanz ausgegangen werden.</p>	
16 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	<p>Lageabhängiger Blutdruck: Basierend auf einer Messung des Blutdrucks nach einer Lageänderung werden Patienten in 3 Kategorien eingestuft (je nach Höhe der Blutdruckänderung). Ob und inwieweit Patienten diese Veränderungen des Blutdrucks als relevant ansehen, wird nicht direkt abgebildet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7 , Seite 87).

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der lageabhängige Blutdruck bildet das Risiko der orthostatischen Dysregulation ab und wird beim Wechsel in die aufrechte Körperlage gemessen. Die posturale Hypotension ist ein sich bereits sehr früh manifestierendes Kernsymptom in Patienten mit hATTR Neuropathie und Ausdruck der frühen autonomen Funktionsstörung. Die Symptomatik führt regelhaft zu Schwindel mit Gang- und Standunsicherheit bis hin zu Synkopen und Stürzen und daraus resultierenden Verletzungen und Langzeitschädigungen bis hin zur Immobilität. Damit ist von einer erheblichen Patientenrelevanz auszugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Lageabhängiger Blutdruck: Basierend auf einer Messung des Blutdrucks nach einer Lageänderung werden Patienten in 3 Kategorien eingestuft (je nach Höhe der Blutdruckänderung). Zur Aufrechterhaltung der Mobilität und Vermeidung von Verletzungen ist der Parameter als patientenrelevant einzuordnen.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
16 Absatz Bewertung/ Patientenrelevanz	<p>Zusammenfassend berücksichtigen der mNIS+7 und der NIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Hinreichende Informationen zur Beurteilung der Validität des mNIS+7 liegen nicht vor. Bezüglich NIS+7 muss von einer mangelnden Validität ausgegangen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusammenfassend berücksichtigen der mNIS+7 und der NIS+7 Parameter, die unter Ausnahme des NIS-Reflexes als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Hinreichende Informationen zur Beurteilung der Validität des mNIS+7 liegen vor.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar zum mNIS+7 (Seite NIS/mNIS+7, Seite 87).</p>
Seite 13, Zeile 22	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Endpunkt NT-proBNP wurde in der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant eingestuft. Eine Diskussion, die zu dieser Entscheidung geführt hat, wurde jedoch nicht geführt. Die Bestimmung des Blutwerts NT-proBNP hat in verschiedensten Krankheitsbildern eine entscheidende therapeutische und prognostische Relevanz und findet daher in der klinischen Routine breite Anwendung. Zu diesen Erkrankungen zählen auch die unterschiedlichen Amyloidoseformen. Sowohl bei der Leichtkettenamyloidose als auch bei der hATTR-Amyloidose erhält der behandelnde Arzt anhand dieses Blutwerts eine objektive Information zur Schwere der Erkrankung und Prognose des Patienten. So sind unter anderem die Biomarker NT-proBNP und</p>	<p><u>Zu kardialen Biomarker-Untersuchungen</u></p> <p>Bei der Bestimmung kardialer Biomarker wie dem N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP) handelt es sich um asymptotische Befunde, die nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet werden.</p> <p>Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Troponin seit vielen Jahren bei der Leichtkettenamyloidose als wichtige Informationen zur Therapieplanung und Prognoseabschätzung etabliert [20, 21]. Darüber hat sich der NT-BNP Abfall unter und nach Therapie als Organansprechen etabliert, ebenfalls mit prognostischer Aussagekraft bei der AL Amyloidose Diese Ergebnisse lassen sich auch auf Patienten mit hATTR-Amyloidose übertragen. So wurde gezeigt, dass anhand des NT-proBNPs und der Nierenfunktion eine Kategorisierung des Überlebens erzielt werden kann [22]. Auch in dieser Patientenkohorte steht mit dem NT-proBNP somit ein objektiver Messwert zur Verfügung, mit dem eine prognostische Einschätzung der Patienten mit hATTR-Amyloidose vorgenommen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Einstufung des Endpunkts NT-proBNP als patientenrelevant erscheint gerechtfertigt.</p>	
Seite 14	<p><u>Anmerkung:</u> Der Ernährungszustand von Patienten mit hereditärer Transthyretinamyloidose gemessen anhand des modifizierten Body-Mass-Index (mBMI) wurde in der Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant eingestuft. Eine Diskussion dieser Entscheidung</p>	<p><u>Zum mBMI</u> Beim mBMI handelt es sich um einen Surrogatparameter, der nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet wird. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist jedoch nicht geführt worden. Der mBMI ist ein sehr einfach zu bestimmender objektiver Parameter, der sich aus dem Produkt des Body-Mass-Index und der Serum-Albuminkonzentration ergibt. Er wird bei dieser Erkrankung in der klinischen Routine vielfältig angewendet. Durch das Einbeziehen der Serum-Albuminkonzentration wird eine Fehleinschätzung durch das Vorliegen von Ödemen ausgeglichen. Andere Parameter für eine autonome gastrointestinale Störung, wie zum Beispiel die Stuhlfrequenz, sind nicht sicher objektivierbar. Die Stuhlfrequenz kann zum Beispiel durch die Häufigkeit der Nahrungsaufnahme beeinflusst werden. Durch seltenere Nahrungsaufnahme oder eine medikamentöse Therapie kann die Stuhlfrequenz beeinflusst werden.</p> <p>Eine Malnutrition mit ausgeprägter Kachexie ist ein typisches Krankheitszeichen bei Patienten mit hereditärer Transthyretinamyloidose. Das Ausmass korreliert dem Schweregrad der Erkrankung. Die Malnutrition ist Folge gastrointestinaler Störungen (insbesondere Diarrhoe) aufgrund einer autonomen Neuropathie. Die Bedeutung des Ernährungszustands von Patienten mit hereditärer Amyloidose als prognostischer Marker bei dieser Erkrankung gemessen anhand des mBMI ist seit Jahrzehnten bekannt [23]. Der mBMI hat sich weiterhin als Mittel zur Selektion von Patienten für Therapieverfahren etabliert, wie zum Beispiel die orthotope Lebertransplantation. So ist bekannt, dass Patienten mit geringerem mBMI ein schlechteres Überleben nach</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katrin Hahn, Prof. Dr. med. Arnt Kristen-Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebertransplantation aufweisen [7]. Ebenso stellt er einen aussagekräftigen, objektiven Verlaufsparemeter nach therapeutischen Interventionen dar, wie z. B. einer Lebertransplantation oder einer Therapie mit Transthyretin-Tetramerstabilisatoren [7, 24].</p> <p>Die Einstufung des Ernährungszustands in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant ist insbesondere daher verwunderlich, da die autonome Funktion gemessen anhand des COMPASS-31-Scores als ein patientenrelevanter Faktor eingestuft wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Ernährungszustand sollte in der Nutzenbewertung als patientenrelevant dargestellt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Ando, Y., et al., *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 31.
2. Said, G., A. Ropert, and N. Faux, *Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study*. Neurology, 1984. **34**(8): p. 1025-32.
3. Dohrn, M.F., et al., *Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy*. J Neurol, 2013. **260**(12): p. 3093-108.
4. Adams, D., et al., *Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study*. Neurology, 2015. **85**(8): p. 675-82.
5. Ernst Hund, A.V.K., Michaela Auer-Grumbach, Christian Geber, Frank Birklein, Wilhelm Schulte-Mattler, Claudia Sommer, Hartmut Schmidt, Christoph Röcken, *Transthyretin Amyloidosis (ATTR Amyloidosis): Recommendations for the Management in Germany and Austria*. Akt Neurol 2018. **45**: p. 605–616.
6. Pfizer.
https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/013567_freigabe.pdf.
STAND DER INFORMATION August 2018 August 2018.
7. Ericzon, B.G., et al., *Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative?* Transplantation, 2015. **99**(9): p. 1847-54.
8. Dyck, P.J., et al., *Office immunotherapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy*. Muscle Nerve, 2015. **52**(4): p. 488-97.
9. Dyck, P.J., et al., *Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 1991. **325**(21): p. 1482-6.
10. Dyck, P.J., et al., *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 817-24.
11. Xiong, Q., et al., *The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy*. Eur Neurol, 2015. **74**(5-6): p. 323-7.
12. Dyck, P.J., et al., *Electronic case-report forms of symptoms and impairments of peripheral neuropathy*. Can J Neurol Sci, 2002. **29**(3): p. 258-66.
13. Suanprasert, N., et al., *Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials*. J Neurol Sci, 2014. **344**(1-2): p. 121-8.
14. Dyck, P.J., et al., *Assessing mNIS+7lonis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial*. Muscle Nerve, 2017. **56**(5): p. 901-911.
15. Dyck, P.J., et al., *The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests*. Neurology, 1991. **41**(6): p. 799-807.
16. Lin, M.T., et al., *Quality of life in polyneuropathy: association with biomarkers of small fiber impairment*. Health Qual Life Outcomes, 2015. **13**: p. 169.
17. Schaefer, C., et al., *Health status, function, productivity, and costs among individuals with idiopathic painful peripheral neuropathy with small fiber involvement in the United*

- States: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey.* J Med Econ, 2014. **17**(6): p. 394-407.
18. Kroigard, T., I. Sothynathan, and S.H. Sindrup, *Intraindividual Variability and Long-Term Changes of Thermal Quantitative Sensory Testing.* J Clin Neurophysiol, 2015. **32**(4): p. 352-6.
 19. Adams, D., et al., *Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy.* BMC Neurol, 2017. **17**(1): p. 181.
 20. Palladini, G., et al., *The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis.* Blood, 2010. **116**(18): p. 3426-30.
 21. Kristen, A.V., et al., *Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay.* Blood, 2010. **116**(14): p. 2455-61.
 22. Gillmore, J.D., et al., *A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis.* Eur Heart J, 2018. **39**(30): p. 2799-2806.
 23. Suhr, O., et al., *Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy.* J Intern Med, 1994. **235**(5): p. 479-85.
 24. Suhr, O.B., et al., *Post hoc analysis of nutritional status in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy: impact of tafamidis.* Neurol Ther, 2014. **3**(2): p. 101-12.

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	21. Januar 2019
Stellungnahme zu	Patisiran/Onpattro®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einordnung in den therapeutischen Kontext</p> <p>Die hATTR-Amyloidose ist eine seltene, schnell fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung. Ablagerungen von fehlgefaltetem Transthyretin führen zu vielfältigen gesundheitlichen Beschwerden und oftmals deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität.</p> <p>Patisiran wirkt kausal auf die Erkrankung ein. Der Wirkstoff unterbindet die Bildung von Amyloidfibrillen und wirkt damit direkt auf die Krankheitsursache ein.</p> <p>Die Daten der Studie Apollo zeigen konsistent nachhaltige Effekte. So werden das Fortschreiten der Krankheit aufgehalten, die krankheitsbedingten Symptomatik verbessert und die Lebensqualität positiv beeinflusst.</p>	
<p>NIS-LL zur Bewertung des Zusatznutzens heranziehen</p> <p>Die hATTR-Amyloidose manifestiert sich mit ihren Folgen an verschiedenen Körperregionen unterschiedlich stark. Da sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie stark an den unteren Gliedmaßen bemerkbar macht, ist deren adäquate Beurteilung von Relevanz für den Patienten.</p> <p>NIS-Weakness und vor allem dessen Subkomponente NIS-LL sind zur Erhebung der Polyneuropathie in den unteren Gliedmaßen</p>	<p><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung aufweisen: NIS-Weakness (maximal 192 Punkte; erfasst Beeinträchtigungen der</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet und sollten daher bei der Bewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Es sei zudem darauf hingewiesen, dass NIS-LL zur Bewertung einer hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie in Stadium 1 in der Zusatznutzenbewertung für den Wirkstoff Tafamidis Meglumine vom G-BA zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen wurde. Es ist daher nicht ersichtlich, warum das Instrument im vorliegenden Verfahren nicht akzeptiert werden sollte.</p>	<p>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.</p> <p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Akcea Therapeutics Germany GmbH

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro®)
Stellungnahme von	Akcea Therapeutics Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Am 27.9.2018 hat Akcea Therapeutics Germany GmbH (Akcea) ein Nutzendossier für den Wirkstoff Inotersen (Tegsed[®]) gemäß § 35a SGB V eingereicht. Die Markteinführung von Tegsed[®] erfolgte zum 1.10.2018. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 2.1.2019 veröffentlicht (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-381).</p> <p>Inotersen ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid, das gemäß der Fachinformation zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert ist [1, 2]. Inotersen wird als subkutane Injektion in einer Fertigspritze verabreicht und kann nach Schulung auch von dem Patienten und/oder der Pflegeperson selbst angewendet werden [1, 2].</p> <p>Parallel zu der frühen Nutzenbewertung von Inotersen bewertet der G-BA auch den Wirkstoff Patisiran (Onpattro[®]). Das Anwendungsgebiet von Patisiran lautet gemäß der Fachinformation [3, 4]:</p> <p><i>„Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.“</i></p> <p>Aufgrund der Übereinstimmung der Patientenpopulation von Inotersen und Patisiran ist Akcea direkt von der frühen Nutzenbewertung von Patisiran betroffen und sieht sich daher berechtigt, eine schriftliche Stellungnahme zu Patisiran abzugeben und an der entsprechenden mündlichen Anhörung teilzunehmen (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-391). Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen möchte Akcea</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung des G-BA zu den im Folgenden aufgeführten allgemeinen Aspekten Stellung nehmen.	
<p>Stellungnahme:</p> <p>In seiner Einführung in die Nutzenbewertung von Patisiran beschreibt der G-BA auf Seite 8 Therapieoptionen, die allgemein bei der hATTR in Frage kommen [5]. Hier werden neben einer Lebertransplantation als medikamentöse Therapien Tafamidis und Diflunisal aufgelistet. Nach Ansicht von Akcea ist diese Aussage in diesem Zusammenhang nicht sachgerecht, und neben Patisiran sind als zugelassene medikamentöse Therapien Tafamidis und Inotersen anzugeben. Akcea bittet daher um eine entsprechende Klarstellung dieses Sachverhalts.</p> <p>Begründung:</p> <p>Diflunisal wird in der Publikation des <i>European Network for TTR-FAP</i> (ATTReUNET) erwähnt, es hat jedoch keine Zulassung für die Behandlung der hATTR und kann nur im Off-Label-Gebrauch eingesetzt werden [6]. Dieser Sachverhalt wird auch in der Ausführung des G-BA aufgegriffen. Für Deutschland ist dabei anzumerken, dass keine relevanten Einträge in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie bestehen und Diflunisal darüber hinaus in Deutschland nicht vermarktet wird und daher insgesamt auch nicht als regelhafte Therapiealternative zur Verfügung steht.</p> <p>Wie einleitend in dieser Stellungnahme beschrieben wurde am 6.7.2018 der Wirkstoff Inotersen (Tegsedi®) durch die Europäische Kommission zur Behandlung von erwachsenen hATTR-Patienten mit Polyneuropathie in den Stadien 1 oder 2 zugelassen und am 1.10.2018 auf dem deutschen Markt eingeführt [1, 7, 8].</p> <p>Fazit:</p>	<p>Zugelassene Wirkstoffe für das vorliegende Anwendungsgebiet sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung von Patisiran: Tafamidis, Inotersen, Patisiran.</p>

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medikamentöse Therapien umfassen den Wirkstoff Tafamidis für Patienten im Krankheitsstadium 1 sowie die Wirkstoffe Inotersen und Patisiran für Patienten in den Krankheitsstadien 1 und 2.	
Weitere Aspekte: In Bezug auf weitere allgemeine Aspekte verweist Akcea auch auf die durch Akcea Therapeutics Germany GmbH eingereichte Stellungnahme zu dem Wirkstoff Inotersen (Tegsedi®), Vorgangsnummer 2018-10-01-D-381.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 12.09.2018 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/anx_142201_de.pdf.
4. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 2018 [Zugriff: 26.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Patisiran. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf.
6. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14–S26.
7. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 6.7.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 12.07.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_en.pdf.
8. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 12.9.2018 on the transfer of the marketing authorisation granted by Decision C(2018)4458(final) for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/dec_142402_en.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro®)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2019 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Patisiran von Alnylam Germany GmbH veröffentlicht, die von der G-BA Geschäftsstelle erstellt wurde. Die Nutzenbewertung wurde aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens des Wirkstoffs veranlasst, der als Orphan Drug zugelassen wurde.</p> <p>Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose reichern sich Amyloide im neuronalen Gewebe an und verursachen Nervenschädigungen. Das Arzneimittel verringert diesen Anreicherungsprozess und vermindert so Nervenschädigungen. Im Stadium 1 der Erkrankung kann der Patient noch ohne Hilfe gehen, im Stadium 2 ist er eingeschränkt gehfähig und benötigt Hilfe. Unbehandelt führt die systemische Erkrankung nach durchschnittlich zehn Jahren zum Tod.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf der zulassungsbegründenden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, verblindeten Studie mit einer 18-monatigen Behandlung. Der G-BA stellt dabei mehrere positive Effekte fest, z. B. bei der 10-Meter Ganggeschwindigkeit, der körperlichen Funktionsfähigkeit, bei</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>autonomen Funktionsbeeinträchtigungen sowie bei Lebensqualität und Therapieabbrüchen wegen UE.</p> <p>Der Hersteller sieht in seinen Bewertungen auf Grundlage dieser Datenlage einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen</p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Studie APOLLO ausgeschlossen hat. So hat die G-BA-Geschäftsstelle den zulassungsbegründenden primären Endpunkt der Studie, die polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7) aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil dieser von der G-BA-Geschäftsstelle als nicht patientenrelevant eingeschätzt wurde.</p> <p>Der mNIS+7 misst eine Reihe von motorischen, sensorischen und autonomen neurologischen Beeinträchtigungen, die bei hATTR-Patienten auftreten. Die Skala ist nach Einschätzung der EMA eine „Standardskala zur Messung von Nervenschädigungen“, die einen Vorteil bei der Behandlung von hATTR-Patienten mit Patisiran zeigt [1]. Nach Auffassung des vfa sind die so erzielten therapeutischen Vorteile als „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV und damit als patientenrelevanter Nutzen zu werten.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten</p>	<p><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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.</p> <p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte Ausschluss des Endpunkts nicht sachgerecht. Der von der Geschäftsstelle ausgeschlossene primäre Endpunkt der Studie sollte unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs und der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p>	<p>101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

[1] https://www.ema.europa.eu/documents/overview/onpattro-epar-medicine-overview_en.pdf

5.6 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16, Zeile 15 ff.	<p>Anmerkung: Validität und Patientenrelevanz der NIS-Systeme in der Polyneuropathischen Symptomatik:</p> <p>G-BA Bewertung Seite 16: „Zusammenfassend berücksichtigen der mNIS+7 und der NIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Hinreichende Informationen zur Beurteilung der Validität des mNIS+7 liegen nicht vor. Bezüglich NIS+7 muss von einer mangelnden Validität ausgegangen werden. [...] Die im Dossier dargestellten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität des mNIS+7 sowie der fehlenden Validierung der Schwellenwerte.“</p> <p>Diese Einschätzung widerspricht der Entscheidung des G-BA im Zuge des Verfahrens zu Tafamidis-Meglumin. Dort wurde die Responderauswertung des NIS-LL, neben mNIS+7 und NIS+7 ein weiterer Parameter der NIS-Systeme, auf Grundlage der zugehörigen IQWiG Nutzenbewertung als patientenrelevant anerkannt [1, 2].</p> <p>In der aktuellen Nutzenbewertung zu Patisiran wird die fehlende Patientenrelevanz des mNIS+7 und des NIS+7 dadurch begründet,</p>	<p>Zur <i>Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtigkeit 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.</p> <p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass beide Parameter teils als Fremdbeurteilung erfasst würden. In seiner Bewertung zu Tafamidis schrieb das IQWiG allerdings, dass Responderauswertungen, wobei eine Response als ein Anstieg von weniger als 2 Punkten auf der NIS-LL definiert ist, die Möglichkeit böten patientenrelevante Effekte des Wirkstoffs zu prüfen.</p>	<p>Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind. Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin*. 2012.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2012.

5.7 Stellungnahme von Prof. Dr. Schmidt, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

Datum	21. Januar 2019
Stellungnahme zu	Inotersen / Patisiran
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen meiner 30-jährigen Berufserfahrung auf dem Gebiet der Gastroenterologie mit Schwerpunkt genetischer Lebererkrankungen und Transplantationshepatologie beschäftige ich mich seit 1990 mit dem Krankheitsbild der ATTR-Amyloidose sehr intensiv. Zusammen mit den Chirurgen habe ich in Deutschland erstmalig die Domino-Lebertransplantation für dieses Krankheitsbild etabliert (1,2). In den Folgejahren konnte ich an meiner damaligen Wirkstätte in Hannover eine spezielle Transplantationssprechstunde für dieses Krankheitsbild etablieren und bin seit ca. 15 Jahren im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen. Mittels Genetic Field Work charakterisieren wir seit 1995 fortlaufend die Betroffenen als auch Familienmitglieder 1. und höheren Grades (3-6). Über 150 Patienten haben wir so zwischenzeitlich identifizieren können. In Deutschland ist diese Erkrankung sehr selten, Zeitraum zwischen ersten Symptomen und Diagnose dauert 2-5 Jahre. Die Symptome sind sehr vielfältig und berühren verschiedene medizinische Fachgebiete (7-10). Erst in der Zusammenschau der verschiedenen Symptome ist oftmals die Diagnose möglich. Verschiedene Mutationen im <i>ATTR</i> Gen bedingen Symptome, die binnen weniger Jahre nach Diagnosestellung zum Versterben führen (11-13). Als Mitglied des weltweiten sog. THAOS-Registers zur Erfassung der ATTR-Amyloidosen erhalte ich auch Kenntnisse zu den Erfahrungen anderer internationaler Zentren, die das</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestätigen. Im THAOS-Register konnten bis zum 31.12.2018 insgesamt 4592 Patienten aus 22 Ländern erfasst werden.</p> <p>Bis zur Zulassung der Präparate Inotersen und Patisiran galt die Lebertransplantation als Therapie der Wahl, vorausgesetzt, die Patienten wiesen keine zu fortgeschrittenen Symptome oder sonstige Kontraindikationen auf. Aufgrund der in Deutschland geltenden Allokationsvorgaben war und ist die Wartezeit für die Lebertransplantation 1-2,5 Jahre. Ein Zeitraum, der aufgrund des rasch fatalen Verlaufes dieser Erkrankung unhaltbar lange ist (14). Seit 2005 bin ich in allen relevanten Zulassungsstudien für die ATTR-Amyloidose als deutsches Zentrum involviert. In Deutschland seit 2012 zugelassen ist Tafamidis, ein Präparat, das den Verlauf der Erkrankung verzögern, aber nicht aufhalten kann. Keines der Patienten, die in unseren ersten Tafamidisstudien eingeschlossen werden konnten (seit 2006), leben heute noch, es sei denn, sie wurden transplantiert (15-17). In 2012 haben wir den ersten Patienten mit Patisiran (siRNA) und seit 2014 mit Inotersen (antisense) in Studien therapieren können (18-23). Zwischenzeitlich haben wir Verläufe von über 40 Patienten mit einem der beiden Präparate ohne Nachweis von Progression. Auf unserer aktuellen Lebertransplantationswarteliste haben wir 12 Patienten, von denen 11 unter laufender Therapie mit Patisiran oder Inotersen stabil sind und deshalb aktuell einen inaktiven Transplantstatus haben. Der eine Patient erhält Tafamidis infolge einer <i>de novo</i> Amyloidose und ist langsam progredient und soll deshalb weiterhin transplantiert werden. Der längste Patient mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stabilem Verlauf ist jetzt 6 Jahre auf der Warteliste zur Lebertransplantation im inaktiven Status.</p> <p>Grundlagenwissenschaftlich sind wir fortlaufend auf dem Gebiet der Amyloidose aktiv (24-28) und bewerten aus unserer Sicht den klinischen Einsatz von Inotersen und Patisiran vergleichbar exzellent wie die Zulassung der neuen HCV-Medikamente.</p> <p>Die Herausforderung in der Betreuung dieser Erkrankung ist nicht nur die Entwicklung der Therapietargets, sondern des Monitorings. So wurde speziell für diese Erkrankung international an Kriterien zur Erfassung dieses Krankheitsbildes gearbeitet. Die in den jetzt vorliegenden Studien verwendeten Scores sind zur Zeit die am besten verfügbaren und sind klinisch hoch relevant (18,19). In meiner klinischen Erfahrung ist der therapeutische Erfolg mit diesen neuen Substanzklassen sogar besser als die Resultate der verwendeten Scores es dokumentieren: Verbesserung des Gangbildes, wieder eine heiße Tasse fühlen können, weniger gastrointestinale Beschwerden, höhere Leistungsfähigkeit (z.B. verlängerte Wegstrecke), weniger Krankenhausaufenthalte, geringere Mortalität. Neben neurologischen Scores wurden auch weitere objektivierbare Datensätze definiert, die ebenfalls die Relevanz dieser neuen Medikamente bestätigen. Hervorzuheben sind dabei die erhobenen Scores bzgl. Lebensqualität. Zusätzlich haben wir aber auch die Erfahrungen sammeln können, dass gastrointestinale Beschwerden (Ileus, Diarrhoe, sekundäre Komplikationen perianal, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen) deutlich gebessert sind unter der Therapie.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammengefasst, Patisiran und Inotersen scheinen den Krankheitsverlauf der ATTR-Amyloidose aufzuhalten und in einigen Fällen sogar zu verbessern. Eine Lebertransplantation ist damit in der Regel bereits heute nicht mehr notwendig. Unsere Fachgesellschaft wird in Kürze die Leitlinien hierzu anpassen (29).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz und klinische Relevanz der Endpunkte der NIS-Systeme: Seite 18</p> <p>„Zusammenfassend berücksichtigt der mNIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden.“: Seite 20</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Die verwendeten Scores zur neurologischen Erfassung des klinischen Verlaufs (NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7); Einschätzung siehe Tabelle 4“, sind hoch relevant.</i></p> <p><i>Auch ist beim mNIS+7 Score die Funktion Heart Rate deep breathing (HRdB) als relevant anzusehen, da das autonome Nervensystem ebenfalls betroffen ist; je nach Genotyp sogar führend im Krankheitsverlauf sein kann. Der akute Herztod ist immer noch die häufigste Diagnose bei ATTR-Patienten; dieses begründet sich durch kardiale (meist maligne Arrhythmien) oder vasovagale Synkopen (Tod beim Treppensteigen, bei der Defäkation, beim Besteigen der Leiter, etc.). Deshalb ist es bedeutend die autonome</i></p>	<p>Zur <i>Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>patientenrelevante Dysfunktion jenseits der reinen „Nervenleitgeschwindigkeit etc.“ mitzuerfassen.</i></p>	<p>In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.</p> <p>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.</p> <p>Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p> <p>Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>
	<p>Anmerkung: Klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität: Seite 50 und Seite 51</p> <p>„Die Effekte liegen jedoch basierend auf Hedges' g unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2 und sind damit klinisch nicht relevant.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Je nach den Inklusionskriterien ist die Zeitschiene der Verlaufsbeobachtung entscheidend. In den OLE Daten z.B. bei Inotersen zeigen sich dann deutlichere Relevanzen. Ich möchte betonen, dass wir in der Regel binnen weniger Jahre einen tödlichen Verlauf bei dieser Erkrankung haben, es sei denn, rechtzeitig konnte</i></p>	<p>Zur <u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie APOLLO wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) erfasst, welcher zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie entwickelt wurde. Dabei umfasst der Fragebogen 35 Fragen und kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen Gesamtwert des Norfolk QoL-DN von 59,6 Punkten im Patisiran- bzw. 55,5 Punkten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erfolgreich eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Dieser Endpunkt geht auch mit deutlichen Verbesserungen in der Lebensqualität der Patienten einher. Jeder Patient, den ich betreut habe, hat sowohl unter Inotersen als auch unter Patisiran eine Besserung seiner Lebensqualität angegeben. Dieses ist in meiner medizinischen Karriere ein sehr seltenes und höchst erfreuliches Phänomen.</i></p>	<p>im Kontrollarm auf. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit betrug der mittlere Norfolk QoL-DN 55,4 Punkte im Patisiran- bzw. 71,7 Punkte im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (95%-KI [-27,2; -15,0]; $p < 0,001$). Da für den Norfolk-QoL-DN keine valide MID (<i>Minimal Important Difference</i>) vorliegt, wurde zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Hedges' g ermittelt und es zeigte sich, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (Hedges' g -1,05, 95%-KI [-1,39; -0,70]). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Patisiran zeigte sich auch in allen Subskalen des Norfolk QoL-DN.</p> <p>Wie bei den Morbiditätsendpunkten, war auch beim Lebensqualitätsfragebogen Norfolk QoL-DN die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer (62 %) als im Patisiran-Arm (91 %). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieses Endpunktes. Dessen unbenommen, kann aufgrund der Ergebnisse des Norfolk QoL-DN für den Endpunkt Lebensqualität ein Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden, der jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hartmut Hans-Jürgen Schmidt, Direktor der Med. Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Lehrstuhl für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: <i>Das vorgeschlagene Monitoring ist praktikabel und wird von den Patienten gut angenommen. Unlösbare Probleme sind in unserer Praxis bisher nicht vorgekommen. Unser Zentrum hat die größten Erfahrungen im deutschsprachigen Raum sowohl in der Dauer als auch in der Anzahl von Patisiran und Inotersen in Patienten mit ATTR-Varianten.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p>Anmerkung: <i>Die Sicherheitsdaten bzgl. Prämedikation oder thrombopenischen Komplikationen oder Veränderung der Nierenfunktion ist im Verhältnis der fatalen Verläufe und der polymorbiden Symptome aus meiner klinischen Erfahrung völlig akzeptabel. Die Patienten sind zur Inklusion in diese Studien aus ganz Deutschland angereist und die Anfragen von Patienten oder Ärzten aus verschiedenen europäischen Ländern als auch aus den USA war sehr groß. Keiner der Patienten als auch ich favorisieren in Abwägung der Risiken die Lebertransplantation als Alternative.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Literaturverzeichnis

1. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. **Schmidt HH**, Nashan B, Pröpsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, Böker K, Pichlmayr R, Manns MP. *J Hepatol.* 1999;30(2):293-8.
2. Liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. Manns MP, **Schmidt H**. *Internist (Berl).* 1998;39(8):877-8.
3. Three German fibrinogen Aalpha-chain amyloidosis patients with the p.Glu526Val mutation. Eriksson M, Schönland S, Bergner R, Hegenbart U, Lohse P, Schmidt H, Röcken C. *Virchows Arch.* 2008;453(1):25-31.
4. Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens: identification of three novel mutations in the APOA1 gene. Eriksson M, Schönland S, Yumlu S, Hegenbart U, von Hutten H, Gioeva Z, Lohse P, Büttner J, **Schmidt H**, Röcken C. *J Mol Diagn.* 2009;11(3):257-62.
5. Prevalence of germline mutations in the TTR gene in a consecutive series of surgical pathology specimens with ATTR amyloid. Eriksson M, Büttner J, Todorov T, Yumlu S, Schönland S, Hegenbart U, Kristen AV, Dengler T, Lohse P, Helmke B, **Schmidt H**, Röcken C. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):58-65.
6. Apolipoprotein A-I induced amyloidosis. Genschel J, Haas R, Pröpsting MJ, **Schmidt HH**. *FEBS Lett.* 1998;430(3):145-9.
7. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy - Disease Profile of a Multisystem Disorder. Niemiets C, Röcken C, Schilling M, Stypmann J, Uhlig CE, **Schmidt HH**. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(6):427-430.
8. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Schmidt HH**, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, Stewart M, Fallet S, Amass L. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):829-837.
9. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. **Schmidt HH**, Barroso F, González-Duarte A, Conceição I, Obici L, Keohane D, Amass L. *Muscle Nerve.* 2016;54(3):353-60.
10. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, **Schmidt HH**, Simoneau D, Ong ML, Amass L. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9.
11. Hereditary amyloidosis. **Schmidt HH**, Pröpsting MJ, Manns MP. *Internist (Berl).* 1999;40(5):493-501.
12. Interdisciplinary guidelines for diagnosis and therapy of extracerebral amyloidosis: issued by the German Society of Amyloid Diseases e. V. (www.amyloid.de]. Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, Sezer O, Spuler S, Willig F, **Schmidt HH**. *Med Klin (Munich).* 2006;101(10):825-9.
13. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, **Schmidt HHJ**, Merlini G. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2451-2466.
14. Evaluation of domino liver transplantations in Germany. Bolte FJ, **Schmidt HH**, Becker T, Braun F, Pascher A, Klempnauer J, Schmidt J, Nadalin S, Otto G, Barreiros AP. *Transpl Int.* 2013;26(7):715-23.
15. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, **Schmidt H**, Obici L, Perlini S, Packman J, Tripp T, Grogan DR. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(6):1011-20.

16. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, Conceição I, **Schmidt HH**, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Grogan DR. *J Neurol*. 2013;260(11):2802-14.
17. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, **Schmidt HH**, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
18. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, **Schmidt HH**, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
19. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, **Schmidt HH**, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
20. Evaluation of Therapeutic Oligonucleotides for Familial Amyloid Polyneuropathy in Patient-Derived Hepatocyte-Like Cells. Niemietz CJ, Sauer V, Stella J, Fleischhauer L, Chandhok G, Guttmann S, Avsar Y, Guo S, Ackermann EJ, Gollob J, Monia BP, Zibert A, **Schmidt HH**. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161455.
21. Therapeutic Oligonucleotides Targeting Liver Disease: TTR Amyloidosis. Niemietz C, Chandhok G, **Schmidt H**. *Molecules*. 2015;20(10):17944-75.
22. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, **Schmidt H**, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:109.
23. Transthyretin-Amyloidose: Oligonukleotide als Therapie. Zibert A, **Schmidt HHJ**. *Deutsches Ärzteblatt* 2018;48:A2232.
24. In vitro modelling of familial amyloidotic polyneuropathy allows quantitative detection of transthyretin amyloid fibril-like structures in hepatic derivatives of patient-specific induced pluripotent stem cells. Hoepfner J, Kleinsorge M, Papp O, Alfken S, Heiringhoff R, Pich A, Sauer V, Zibert A, Göhring G, **Schmidt H**, Sgodda M, Cantz T. *Biol Chem*. 2017;398(8):939-954.
25. MALDI-mass spectrometry imaging identifies vitronectin as a common constituent of amyloid deposits. Winter M, Tholey A, Krüger S, **Schmidt H**, Röcken C. *J Histochem Cytochem*. 2015;63(10):772-9.
26. AApoAIL75P amyloidosis causes cirrhosis-like appearance of the liver in the absence of laboratory or clinical signs of hepatic dysfunction. Avsar Y, Spieker T, Kabar I, Roecken C, Wolters H, **Schmidt H**. *Amyloid*. 2014;21(2):128-30.
27. Inhibition of transthyretin-met30 expression using Inosine(15.1)-Hammerhead ribozymes in cell culture. Pröpsting MJ, Kubicka S, Genschel J, Manns MP, Lochs H, **Schmidt HH**. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279(3):970-3.

28. Inosine(15.1) hammerhead ribozymes for targeting the transthyretin-30 mutation. Pröpsting MJ, Blaschke M, Haas RE, Genschel J, Hedrich HJ, Manns MP, **Schmidt HH**. Biochem Biophys Res Commun. 1999;260(2):313-7.
29. Interdisciplinary guidelines on diagnosis and treatment for extracerebral amyloidoses -published by the German Society of Amyloid Diseases (www.amyloid.de). Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, Sezer O, Spuler S, Willig F, **Schmidt HH**; Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. Dtsch Med Wochenschr. 2006;131(27 Suppl 2):S45-66.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Patisiran

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 17.03 Uhr bis 17.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Akcea Therapeutics Germany GmbH:**

Herr Dr. Jiresch
Herr Dr. Zeitler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alnylam Germany GmbH:**

Frau Dr. Baumann
Herr Schmeil
Frau Dr. Schönhardt
Frau Dr. Vorwerk

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V. (DGAK):**

Frau PD Dr. Hahn
Herr Prof. Dr. Kristen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Genet
Frau Harms

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 17.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nochmals für die jetzt neu Hinzugekommenen: Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es geht um eine Bewertung von Patisiran gemäß § 35a SGB V. Es handelt sich auch hier wieder um die hATTR-Amyloidose. Wir haben mehrere Stellungnahmen zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 02.01.2019 bekommen: vom pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V., hier von Herrn Professor Dr. Kristen und von Frau Privatdozentin Dr. Katrin Hahn, von Herrn Professor Schmidt vom Universitätsklinikum Münster, von Akcea Therapeutics Germany GmbH, von Pfizer Pharma, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich muss, auch wenn die meisten eben schon hier waren, zunächst die Anwesenheit feststellen. Das müssen wir machen, weil wir ja ein Wortprotokoll führen. Deshalb auch wieder der Hinweis: Mikrofon benutzen, Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Es sind anwesend für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH Frau Dr. Baumann, Herr Schmeil, Frau Dr. Schönhardt und Frau Dr. Vorwerk, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten Frau Privatdozentin Dr. Hahn, Herr Professor Dr. Kristen, Herr Professor Dr. Schmidt von der Uni Münster, für Akcea Herr Dr. Jiresch und Herr Dr. Zeitler, für den BPI Herr Anton, für Pfizer Frau Dr. Genet und Frau Harms sowie die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den Verband forschender Arzneimittelhersteller. Gibt es jemand, der noch nicht aufgerufen wurde? – Keiner.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu replizieren bzw. diese zu kommentieren. Danach werden wir eine Reihe von Fragen diskutieren, wobei wir den Fragebogen etc. pp. ja eben schon teilweise in Anwesenheit des jetzigen pharmazeutischen Unternehmers besprochen hatten. Ich würde vorschlagen, dass Sie zunächst kurz einführen, und dann schauen wir, was es an weiteren Fragen gibt. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (Alnylam): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich sehr, Ihnen eine kurze Einführung geben zu können, wobei ich mich auf vier Punkte konzentrieren werde: erstens das Wirkprinzip der RNA-Interferenz, zweitens die Erkrankung, drittens die Behandlungseffekte von Patisiran und viertens die Langzeitdaten.

Beginnen möchte ich allerdings damit, mein Team kurz vorzustellen. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Natascha Schönhardt. Sie ist medizinische Leiterin des Bereichs TTR-Amyloidose und Informationsbeauftragte. Daneben sitzen Frau Dr. Bettina Baumann, Associate Director Market Access für den Bereich Europa, Mittlerer Osten, Afrika und Kanada, und Frau Dr. Hanne Vorwerk, Assistant Director Market Access. Alle anwesenden Personen waren wesentlich an der Erstellung des Dossiers beteiligt.

Alnylam forscht seit mittlerweile 17 Jahren an einem biologischen Prinzip, das unsere menschlichen Zellen schon seit Jahrmillionen für sich entwickelt haben und das heute zur Behandlung von schweren chronischen Erkrankungen genutzt werden kann, nämlich der Regulation von Genaktivität mittels RNA-Interferenz. Die Entschlüsselung dieses Geheimnisses ist im Jahre 2006 mit dem Nobelpreis für Medizin bzw. Physiologie ausgezeichnet worden.

Warum ist das von Relevanz? Damit bin ich schon beim Wirkprinzip angekommen. Mit Patisiran ist es möglich, bei der Transthyretin-Amyloidose das krankheitsauslösende Amyloid fast vollständig zu unterdrücken und damit das Problem kausal an der Wurzel zu packen. Die hereditäre Form der Transthyretin-Amyloidose ist, wie wir vorhin schon gehört haben, eine schwere und tödliche Erkrankung. Sie betrifft viele Organe. Sie beginnt mit einem Kribbeln an Füßen und Händen, führt im weiteren Verlauf zu Lähmungen bis hin zu völliger Gefühllosigkeit. Die Gehfähigkeit ist stark eingeschränkt. Zunehmend werden Gehhilfen benötigt, Patienten landen im Rollstuhl. Die Patienten sind des Weiteren bereits bei der Verrichtung einfachster Tätigkeiten, wie zum Beispiel beim Waschen, beim Anziehen oder auch dem Toilettengang, auf fremde Hilfe angewiesen. Schmerzen und zum Teil massive Durchfälle, eine ausgeprägte Herzschwäche und ein dramatisch einsetzender Muskelschwund erlauben den Patienten beispielsweise nicht mehr, Treppen zu steigen. Sie fühlen sich schwach und schwächer. Die Tatsache, dass diese Krankheit, so selten sie ist, mit eher unspezifischen Symptomen assoziiert ist, führt dazu, dass sie in der Regel spät, das heißt erst nach mehreren Jahren, diagnostiziert wird, dem Patienten somit nur noch wenige Jahre bis zum Tod bleiben.

Mit Patisiran – Handelsname ist Onpattro – konnte im Rahmen der APOLLO-Studie, welche übrigens die größte randomisierte Studie in diesem Bereich ist, erstmals gezeigt werden, dass ein Stopp dieses neurodegenerativen Krankheitsverlaufs möglich ist und dass es des Weiteren zu einer Verbesserung der Beschwerden kommt, beispielsweise hinsichtlich der Beweglichkeit, aber auch der Leistungsfähigkeit. Wesentlich ist für die Patienten, dass eine Teilhabe am sozialen Leben wieder möglich ist. Sie können sich beispielsweise ohne fremde Hilfe sicher zu Hause zu bewegen, sich ankleiden, sich waschen, sicher über die Straße gehen. Sie trauen sich überhaupt wieder auf die Straße und aus dem Haus. Die Studie hat des Weiteren ein sehr günstiges Sicherheitsprofil gezeigt. Die Nebenwirkungen, die aufgetreten sind, sind bekannt, mild und für den Therapeuten gut beherrschbar.

Langzeitstudien – damit komme ich zum vierten Punkt –, die nicht im Dossier enthalten sind, die wir aber vor kurzem nachlegen konnten, haben über einen Zeitraum von mehr als 30 Monaten diese Wirksamkeit und Sicherheit eindrucksvoll bestätigt. Es sind keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen hinzugekommen. Sie sind nicht häufiger aufgetreten als im Rahmen der APOLLO-Studie. Zusammen mit der Phase-I- und der Phase-II-Studie überblicken wir mittlerweile einen Therapiezeitraum von bis zu sechs Jahren.

Zusammenfassend kann ich Folgendes festhalten: Mit Patisiran und der RNA-Interferenztherapie ist ein kausales Wirkprinzip geschaffen worden, das sich auch in der Langzeitanwendung als wirksam und verträglich erwiesen hat. Dies verschafft den Patienten eine Perspektive, nicht nur für ein längeres Leben, sondern auch für ein Leben mit stabiler bzw. sogar verbesserter Lebensqualität.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den Dialog mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Schmeil. – Erste Frage an die Kliniker – wir hatten ja gerade die Anhörung zu Inotersen –: Wie sieht das in der klinischen Praxis aus? Wie sind Ihre Erfahrungswerte? Konnten hier hinsichtlich der Effekte Unterschiede zwischen Patisiran und Inotersen bei Patienten beobachtet werden? Ich stelle diese Frage, weil wir bei Patisiran aufgrund der Daten eigentlich ausschließlich positive Effekte bei Mobilität, Lebensqualität, Nebenwirkungen sehen, die sich in der vorhergehenden Bewertung nicht in dieser Deutlichkeit gezeigt haben. Deshalb wäre die Einschätzung der Kliniker ganz wichtig. Frau Hahn, Herr Kristen und Herr Schmidt könnten uns da vielleicht ein Stück weiterhelfen.

Zweite Frage – auch an die Kliniker –: Bezogen auf die Patientenzahl haben wir divergierende Angaben. Während bei Patisiran im Dossier von 40 bis 240 Patienten ausgegangen wird, haben wir im Dossier zu Inotersen eine deutlich höhere Patientenzahl, die in einem Range zwischen 250 und etwa 1.000 liegt. Das ist natürlich ein gravierender Unterschied. Können Sie uns da vielleicht ein paar Hinweise geben?

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Kristen, Sie haben genickt. Wer nickt, der hat verloren. Dann würde ich Frau Hahn und Herrn Schmidt bitten.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Ich sehe es nicht als Niederlage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich versuche, es ein bisschen flapsig zu machen. Es ist unsere achte Anhörung für heute; da muss man sich irgendwie selber motivieren.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Das ist richtig. Dafür haben wir hier ein spannendes Thema. – Im Hinblick auf die Effekte bei der einen und der anderen Therapie können wir die Studien nicht wirklich vergleichen, weil die Patientenkohorten sich doch in einigen wesentlichen Punkten unterscheiden, im Hinblick auf das Stadium der Polyneuropathie zum Beispiel, im Hinblick auf eine Herzbeteiligung und weitere Faktoren wie die Zusammensetzung der Mutation usw. Es bestehen also doch gravierende Unterschiede, sodass man jetzt die Präparate nicht Head-to-Head vergleichen kann.

Zur Frage nach der Patientenzahl: Wir haben keine gute Zahl für die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland. Es ist aber davon auszugehen, dass wir irgendwo im mittleren Hunderterbereich liegen. Ich würde mal sagen: Wenn wir die Zahlen aus dem Amyloidose-Zentrum in Heidelberg mit Münster und Berlin zusammennehmen, dann sind wir irgendwo in diesem mittleren Hunderterbereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Frau Hahn.

Frau Dr. Hahn (DGAK): Es gibt eigentlich keine relevanten Ergänzungen. Zu den Zahlen gibt es keine validen Daten, sodass wir uns auf diese beziehen müssen. Wenn man die Patienten in Stadium 1 oder Stadium 2 behandelt, dann bleiben aus meiner Sicht nicht mehr als 300, maximal 400 Patienten; aber das ist auch nur eine Schätzung. Und es würde mich wundern, wenn jemand zum jetzigen Zeitpunkt Angaben zum Vergleich, also einem Substanzvergleich Inotersen versus Onpattro, machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Ich rede anschließend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel.

Frau Bickel: Trotzdem noch mal eine Frage an die Kliniker. Sie haben ja diese beiden Präparate zur Auswahl. Welches würden Sie denn jetzt primär einsetzen?

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Reden wir vom Preis?

Frau Bickel: Hier geht es um die Daten bzw. um die Effekte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Die große Herausforderung für uns ist eigentlich die Frage, wie wir damit umgehen. Wir haben das bei uns in Münster jetzt so gelöst, dass wir die Patienten, wenn die Krankheit rechtzeitig diagnostiziert worden ist, mit einem Stabilizer, dem sogenannten Tafamidis, einstellen. Wenn der Verlauf progredient ist, haben wir eben zwei Möglichkeiten. Unter dem Aspekt ist es so, dass wir durchaus individualisiert vorgehen. Das Problem ist: Wir haben hier Therapeutika, die zwar auf das gleich Ergebnis zielen, sich aber bezogen auf die Prämedikation durchaus unterscheiden, zum Beispiel hinsichtlich der Frage „Kann der Patient sich das selber subkutan zu Hause verabreichen?“, sodass die Modalitäten von den Patienten abhängig sind. Bei einem Patienten, der antikoaguliert ist, ist die Situation vielleicht besorgniserregender, weil die Thrombozytenzahl im Bereich von 150.000 liegt und weiter fallen könnte. Bei einem Patienten mit einem arteriellen Hypertonus stellt sich mit Blick auf die Thrombozytenzahl, wenn diese schon in einem Bereich um 100.000 liegt, eventuell ebenfalls die Frage: Wie viel Luft hätte er nach unten hin? Das sind aber Ausnahmen. In der Regel haben die Patienten einen Hypotonus, das heißt, das ist also nicht relevant, sodass man in vielen Fällen in der Tat eine Unterscheidung vornehmen kann. Aber vor dem Hintergrund dieser Diskussion treffen wir die Entscheidung zusammen mit dem Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Es sind in der Tat eher weiche Faktoren, patientenindividuelle Entscheidungen. Wir haben ja die harten Faktoren diskutiert, die Thrombozytenzahl, die Nierenfunktion. Aber diese weichen Faktoren – der eine Patient ist in der Lage, eine Injektion zu machen, der andere nicht; ein Patient liebt die Nähe zum Zentrum und den regelmäßigen Kontakt durch die Infusionen – betreffen eben Dinge, die eigentlich eher zwischen den Zeilen stehen, und nicht harte Fakten, auf deren Basis eine Entscheidung getroffen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Langer Rede kurzer Sinn: Sie tun uns nicht den Gefallen und geben eine Präferenz. Damit hätten wir das übernommen. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ganz kurz noch mal zusammengefasst: Das sind dann also eher Faktoren, die die Praktikabilität betreffen. Die Thrombozytenzahl ist natürlich schon etwas Klinisches. Aber jetzt rein von den Effekten sehen Sie keine Unterschiede. Es mag sein, dass es unterschiedliche Studienpopulationen waren. Patisiran hat für uns, wenn man das liest, bessere Effekte gezeigt hat. Aber das würden Sie jetzt aus der Klinik so nicht bestätigen, sondern beide eher als vergleichbar ansehen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): In der Tat: Die Ergebnisse sind auf dem Papier für Patisiran positiv. Das umfasst aber natürlich nur sehr begrenzte Zeiträume. Inwiefern es in der Langzeitanwendung zu einem weiteren Auseinanderdriften oder zu einer Angleichung kommt,

wissen wir nicht. Für den Zeitraum, den wir jetzt beobachten, kann man aus meiner Sicht nicht klar für das eine oder gegen das andere sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Vielleicht kann ich nur kurz noch mal hinzufügen: Wir haben von den Patienten, die nicht mehr im Compassionate Use oder in irgendeiner Nachbeobachtungsstudie sind, neun Patienten mit Patisiran und sieben Patienten mit Inotersen behandelt. Für die Beantwortung der Frage, inwieweit wir längerfristig vielleicht Unterschiede sehen werden, ist die Fallzahl, glaube ich, zurzeit noch zu gering. Wenn, dann sind es eher kleinere Margen als das, was wir bei anderen Präparaten sehen, die zurzeit auf dem Markt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Von den Daten her hatten wir schon den Eindruck gehabt, dass bei Patisiran Verbesserungen zu erzielen sind und bei Inotersen eher nicht. Sie hatten schon angesprochen, dass es unterschiedliche Patientenpopulationen waren. Bei Patisiran sind ja Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, NYHA II, und akuten Erkrankungen ausgeschlossen worden. Das sind aber schon Problematiken, die bei dieser Erkrankung ja auch auftreten. Die Frage ist jetzt: Kann man die Patienten so voneinander trennen? Die einen haben eine Neuropathie, die anderen eine Kardiomyopathie. Ich habe das so verstanden, dass eigentlich durchaus beides auftreten kann. Insofern ist die Frage, warum diese Patienten ausgeschlossen wurden, ja schon relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Ich muss Sie korrigieren. Die NYHA-II-Patienten sind durchaus in die Studie eingeschlossen worden. NYHA III ist ein Ausschlusskriterium gewesen. Die Patienten weisen in der Tat beides auf. Es gibt die einen, die mehr Polyneuropathie-Symptome haben, und die anderen, die mehr kardiale Symptome haben. Aber im Großen und Ganzen ist das eine Erkrankung, die alle Organsysteme betreffen kann. Die Studien unterscheiden sich, weil in der APOLLO-Studie zu Patisiran ja durchaus mehr Patienten mit Polyneuropathie-Symptomen oder schwererer Polyneuropathie eingeschlossen sind, was – das wurde ja auch diskutiert – mehr Möglichkeiten für eine Verbesserung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, ja bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch mal zur Applikation: Ich habe dem Studienprotokoll entnommen, dass eine ziemlich umfangreiche Prämedikation notwendig war. Könnten Sie das erläutern? Das waren Dexamethason, Paracetamol, H2-Blocker und ein H1-Blocker. Sie haben da einen H1-Blocker aus der ersten Generation gewählt, der relativ nebenwirkungsreich ist. Könnten Sie erläutern, warum diese Prämedikation überhaupt notwendig ist und warum man nicht doch einen etwas moderneren H1-Antagonisten genommen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Zunächst Frau Schönhardt, dann Herr Schmidt.

Frau Schönhardt (Alnylam): Aufgrund der infusionsbedingten Reaktionen ist es richtig, dass man eine Prämedikation gibt, und zwar 60 Minuten vor der ersten Infusion. Diese beinhaltet Dexamethason, H1- und H2-Blocker und Paracetamol. Aufgrund dieser Prämedikation konnte die infusionsbedingte Reaktion deutlich reduziert werden. Es ist auch bei Medikamenten aufgrund von Lipidkomponenten häufig der Fall, dass man eine Prämedikation gibt, und auch bei monoklonalen Antikörpern wird das mit verabreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Wie eben ausgeführt worden ist, handelt es sich ja um Lipidnanopartikelchen, die letztendlich unter ApoE rezeptorspezifisch in der Leber aufgenommen werden. Und das bedeutet jetzt speziell bei Patisiran: Es handelt sich um eine Phospholipidformel, die, wenn sie peripher gegeben wird, sich zwar hochselektiv in der Leber anreichert, aber natürlich in Einzelfällen, was wir von anderen Phospholipidadministrationen kennen, durchaus mal allergische Reaktionen verursachen kann. Wir haben sehr frühzeitig gelernt, dass wir eigentlich davon wegkommen könnten und das verschlanken können. Das, was wir hier sehen, ist schon ein Bruchteil dessen, was initial ist.

Warum ausgerechnet H1-Blocker? Das ist in Amerika, für Boston, Cambridge, anscheinend ein wichtiges Präparat gewesen. Wir haben es die gesamte Zeit nicht genommen, seitdem es nicht mehr vorgeschrieben ist. Im Rahmen der Zulassung meinten wir, es vermeiden zu können. Im Einzelfall können wir auch bei Dexamethason den Patienten niedrigere Dosen geben. Das sind aber unsere eigenen Erfahrungen. Für uns ist entscheidend – das haben wir in Münster jetzt über fast sieben Jahre gelernt anhand unseres ersten Patienten, der 2012 rekrutiert worden ist –: Das Präparat muss langsam infundiert werden. Das ist das Geheimnis für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal Frau Schönhardt.

Frau Dr. Schönhardt (Alnylam): Darf ich dazu noch anmerken, dass die infusionsbedingten Reaktionen im Rahmen der Studie zu 95 Prozent in leichter Ausprägung und zu 5 Prozent in mittelschwer Ausprägung aufgetreten sind und dass bei 79 Prozent der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion zeigten, diese im Rahmen der ersten beiden Infusionen aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie hatten sich eben gemeldet.

Frau Bickel: Noch mal einen Schritt zurück; denn unseres Erachtens ist die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum er die Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen hat, noch nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Entschuldigen Sie, dass ich mich melde. – In der Frühphase, als wir die ersten Patienten rekrutiert haben, haben wir festgestellt, dass die Patienten, die kardiale Symptome haben, viel schwieriger zu therapieren sind. Sie sehen ja auch, dass für Tafamidis bis jetzt – vielleicht zukünftig – keine Zulassung für die Herzpatienten angestrebt wurde. Wir haben ja ein Spektrum an Patienten, bei denen wir, wenn die Polyneuropathie im Vordergrund steht, wahrscheinlich einen besseren Effekt erzielen könnten,

wenn Sie mein Bauchgefühl fragen. Aber ich kann Ihnen das nicht sicher sagen. Klar war auch damals schon – das betraf die Frage „Welche Patienten rekrutieren wir, welche Verläufe sind eventuell nicht mit einem akuten Herztod assoziiert?“ –: Trotz eines erstaunlich kurzen Nachbeobachtungszeitraums von in diesem Fall 18 Monaten ergeben sich Signifikanzen. Es kam nicht nur zu einem Stopp der Erkrankung, sondern es hat sich teilweise sogar auch eine Besserung gezeigt. Von daher, muss man sagen, ist es damals die Ratio gewesen, das Herz, wenn möglich, zu meiden. Es ist nicht auszuschließen gewesen. Wir haben in Deutschland eine große Mutationsvielfalt. Damit stehen nicht primär die neurologischen Typen im Vordergrund, sondern gerade diese gemischten. Insofern haben wir gerade in Deutschland diese Erfahrungen sammeln dürfen. Vielleicht noch mal zu der zweiten Frage: In keinem Fall war die Infusion diskontinuierlich, in keinem Fall wurde sie abgesetzt. Jeder Patient wurde durchtherapiert – bis heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schönhardt, dann Frau Baumann.

Frau Dr. Schönhardt (Alnylam): Ich darf noch anführen, dass im Rahmen der APOLLO-Studie 56 Prozent der Patienten, sprich 126, zusätzlich zur Polyneuropathie eine kardiale Mitbeteiligung hatten. Das heißt: Die Patienten waren so klassifiziert, dass sie eine linksventrikuläre Wanddicke von Minimum 1,3 cm aufweisen mussten. Gleichzeitig musste aber auch eine Aortenklappenstenose bzw. eine Hypertonie ausgeschlossen werden. Prinzipiell ist ebendieser gemischte Phänotyp der häufigere, die Patienten haben also gleichzeitig zur Polyneuropathie auch kardiale Symptome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Baumann und dann Herr Kristen.

Frau Dr. Baumann (Alnylam): Ich möchte auch noch mal einen Schritt zurückgehen. Als die APOLLO-Studie designt worden ist – das war 2012 –, da hatte man noch ein ganz anderes Verständnis. Heute reden wir von hATTR-Amyloidose. Damals hat man noch von FAP versus FAC, also Polyneuropathie versus Kardiomyopathie, gesprochen. Insofern hat man damals den Fokus auf diese Polyneuropathie gelegt. Aber nichtsdestotrotz: Wir hatten ja diverse kardiale Endpunkte in der Studie, haben hier auch signifikante Resultate zugunsten von Patisiran gesehen. Und die EMA hat deshalb auch dafür gestimmt, dass diese Daten in der Fachinformation drin sind, damit der Arzt sich ein komplettes Bild machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Es ist ja so, dass die Schwierigkeit bei der Durchführung von klinischen Studien erstens die Seltenheit der Erkrankung ist, aber zweitens dann vor allem auch die Vielfalt der Symptome, der unterschiedlichen Schweregrade oder der Ausprägung. Das Problem ist natürlich dann, dass man sich mit einer gemischten Population, mit schwerer Herzbeteiligung zum Beispiel, die bekanntermaßen eine schlechte Prognose mit Überlebenschancen von nur wenigen Jahren hat, den Therapieeffekt in der Polyneuropathie-Kohorte letzten Endes zerstören könnte. Von daher ist es, denke ich, legitim, die schwerkranken Herzpatienten, also NYHA-Klasse III oder IV eben nicht in eine derartige Studie aufzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn ich das richtig verstanden habe, sind diese Patienten aber bei Inotersen nicht ausgeschlossen gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Die Einschlusskriterien sind letzten Endes in beiden Studien vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Historisch entwickelte es sich so, dass Alnylam in einem Kopf-an-Kopf-Rennen mit Akcea, damals Ernest, schneller fertig werden konnte, sodass es zu einem Amendment kam, was es ermöglichte, auch schwerkranke Patienten zu rekrutieren. Das ist also historisch entstanden, auch die Frage, welche Patienten man rekrutiert. Beide Studien sind insgesamt vom Design eigentlich relativ ähnlich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe noch eine ganz kurze Nachfrage zu den Patientenzahlen. Da liegen ja sehr heterogene Daten vor. Ich habe eine Frage an Herrn Kristen und Herrn Schmidt zu den Empfehlungen. Da werden ja ein paar epidemiologische Daten genannt. Es wird aber darauf hingewiesen, dass diese sozusagen mit Vorsicht zu genießen sind. Daher wäre meine Frage, ob Sie die dort berichteten Anteile von 75 Prozent für Patienten mit Polyneuropathien und von 70 Prozent für Patienten des Stadiums 1 und 2 für repräsentativ halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kristen.

Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK): Kurze Antwort: Ja, das entspricht genau der Verteilung in unserem Zentrum.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Das kann ich bestätigen: bei uns auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich muss leider trotzdem noch mal auf den Unterschied zwischen diesen beiden Präparaten zurückkommen. Wenn Sie jetzt sagen, die Einschlusskriterien seien gleich gewesen, wieso gibt es diese Unterschiede zwischen den Studien? Das kann ich nicht ganz nachvollziehen. Die Ergebnisse unterscheiden sich, also muss man beides zusammen diskutieren. Die Todesfälle, die es im Fall von Inotersen gibt, scheint es in diesem Fall nicht zu geben, wenn die Einschlusskriterien ähnlich sind. Aber Sie sagen, die Ergebnisse, die beide Präparate in den Studien gezeigt haben, seien vergleichbar. Ich kann es noch nicht ganz nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt oder Herr Kristen. Keine falsche Höflichkeit. Einer muss antworten.

Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster): Ich verstehe Ihren Ansatz. Wir haben hier eben Patienten, die zu einem Zeitpunkt rekrutiert worden sind, als die Frage war: Wer ist in welcher Studie zuerst rekrutiert worden? Und dann war die Frage: In welchem Zentrum kann man das Ganze als Nächstes, gegebenenfalls im Wege eines Amendment, erweitern? Man müsste das

jetzt historisch aufarbeiten. Ich kann Ihnen das rückblickend jetzt nicht mehr exakt sagen. Aber bei mir blieb hängen, dass im Rahmen einer Erweiterung in der Tat auch ein größerer Anteil an Patienten mit kardiologischen Problemen rekrutiert worden ist. Ob das bei der Studie zu Ionis bzw. Inotersen nachher auch exakt die höhere Todesrate bezüglich dieser vier bzw. fünf Fälle erklärt, die vorhin genannt wurden und die sehr stark analysiert worden sind, kann ich Ihnen leider auch nicht sagen, obwohl ich bei der Datenanalyse beteiligt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Die Substanzen sind ja ähnlich in der Wirkung. Einmal wird Vitamin A gegeben, einmal wird kein Vitamin A gegeben. Warum? Vitamin A hat ja per se eine gewisse Toxizität ab einer bestimmten Dosis. Kann mir das jemand erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schönhardt.

Frau Dr. Schönhardt (AInylam): Meines Wissens wird bei beiden Substanzen Vitamin A verabreicht. Zumindest wird im Fall von Patisiran definitiv Vitamin A supplementiert. Der Grund liegt darin, dass Patisiran das TTR im Serum reduziert. Das Transthyretin-Protein ist der Träger des Vitamin A, und deshalb wird Vitamin A supplementiert. Das wird auch in der Fachinformation empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zeitler.

Herr Dr. Zeitler (Akcea): Auch bei uns ist die Gabe von 3.000 Einheiten Vitamin A in die Fachinformation eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal, Frau Bickel? – Nein. Weitere Fragen? – Ich sage mal: Die ganze Diskussion zu mNIS+7 und NIS-LL habe wir ja eben hinlänglich geführt. Das brauchen wir, glaube ich, nicht noch mal zu repetieren. Frau Schönhardt und Frau Baumann, Sie waren ja, glaube ich, eben auch anwesend. Sie können ja den Kollegen dann sagen, was wir da diskutiert haben.

Möchte noch jemand etwas dazu sagen? – Weitere Fragen? – Keine. Dann wären wir am Ende.

Dann würde ich Sie, wenn Sie möchten, bitten, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Schmeil.

Herr Schmeil (AInylam): Wir danken Ihnen sehr herzlich für die interessierten Fragen und für die Diskussion, die wir hatten. – Ich darf kurz zusammenfassen: Die Transthyretin-Amyloidose ist eine rasch fortschreitende und tödliche Erkrankung, die mit schweren Einschränkungen und Leid für die Patienten verbunden ist und für die bis vor kurzem keine wirksame Therapie verfügbar war. Ziel der Behandlung sind ein nachhaltiger Stopp der Progression, eine Verlängerung der Lebenszeit und der Erhalt von Lebensqualität. Patisiran, Handelsname Onpattro, erfüllt dieses Ziel nach unserer Auffassung auf beeindruckende Weise. Zum einen wirkt es kausal, indem es die Bildung des krankheitsverursachenden Amyloids fast vollständig unterdrückt. Zum anderen stoppt und verbessert es die neurodegenerative Progression, verbessert die Beweglichkeit und Leistungsfähigkeit der Patienten und erlaubt ihnen dadurch wieder mehr Teilhabe und ein selbstbestimmtes Leben mit verbesserter Lebensqualität. Es zeigt darüber hinaus ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen sind bekannt, mild

und durch den Therapeuten gut beherrschbar. Schlussendlich hat Onpattro diese Effekte in Langzeitstudien über fast drei Jahre bestätigen können. Somit gibt es den Patienten wieder eine echte Lebensperspektive. – Wir danken Ihnen für Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was in dieser und auch in der vorherigen Anhörung zu den Fragebögen etc. pp. diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Damit ist Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 17.38 Uhr