



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Inotersen

Vom 22. März 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>32</b>
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
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>33</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1 Stellungnahme der Akcea Therapeutics Germany GmbH .....	40
5.2 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH.....	102
5.3 Stellungnahme Professor Kristen .....	108

5.4	Stellungnahme Professor Schulte-Mattler.....	112
5.5	Stellungnahme des vfa .....	118
5.6	Stellungnahme Professor Schmidt.....	124
5.7	Stellungnahme der BPI.....	137
5.8	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	141
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>148</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	148

## **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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inotersen 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.

Inotersen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) 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](http://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 G18-13) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Inotersen 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**

#### **1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotersen (Tegsedi®) gemäß Fachinformation**

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

#### **1.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inotersen wie folgt bewertet:

Für Inotersen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) liegt ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

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

## Begründung:

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie NEURO-TTR (Phase II/III) vor. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen ggü. Placebo bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose). In der Studie wurden 173 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. Patienten mit Polyneuropathie des Stadiums III wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit einer Niereninsuffizienz definiert durch eine geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , Patienten mit einer zurückliegenden oder geplanten Lebertransplantation und Patienten mit einem NYHA (New York Heart Association)-Score  $\geq 3$ , akuten Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten. Die Behandlungsdauer der Patienten in der Studie betrug 65 Wochen. Nach Abschluss der Behandlung konnten die Patienten an der Open-Label-Extensionsstudie (NEURO-TTR-OLE) teilzunehmen oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. In die Studie NEURO-TTR-OLE wurden 114 Patienten eingeschlossen und alle Patienten erhielten Inotersen. Die mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 310 Tage im Placebo-Inotersen-Arm und 432 Tage im Inotersen-Inotersen-Arm. 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 NEURO-TTR waren die Patienten zu Studienbeginn im Mittel 62 - 63 Jahre alt und im Durchschnitt lag die Erstdiagnose 3,4 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück. Zum Studienbeginn befanden sich mehr Patienten im Kontrollarm im Krankheitsstadium I der Erkrankung im Vergleich zum Interventionsarm (70 % vs. 66 %). Der Unterschied spiegelt sich auch im PND-Score wider, der ein Maß für die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten darstellt und die Gehfähigkeit abbildet. So wies ein größerer Anteil an Patienten im Kontrollarm (38 %) im Vergleich zum Interventionsarm (29 %) keine motorischen Störungen auf (entsprechend PND-Stadium I). 58 % der eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal. Die Einnahme von Tafamidis oder Diflunisal war in der Studie entsprechend dem Studienprotokoll nicht erlaubt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig einzuschätzen.

Insgesamt brachen im Interventionsarm 26 (23 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Im Vergleich dazu brachen 8 (13 %) Patienten im Kontrollarm die Behandlung ab. Häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation im Interventionsarm war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

## Ergebnisse der Studie NEURO-TTR<sup>2</sup>:

### Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es verstarben 5 (4,5 %) Patienten im Inotersen- und kein Patient im Kontrollarm. Ungeachtet dessen, dass eine 2:1 Randomisierung in der Studie durchgeführt wurde und somit doppelt so viele Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, liegt ein numerisches Ungleichgewicht hinsichtlich der Todesfälle zuungunsten von Inotersen vor. Bei diesen 5 Todesfällen kann der Tod laut pharmazeutischen Unternehmers auf folgende Ursachen zurückgeführt werden: zwei

---

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

Patienten verstarben an einer Kachexie, ein Patient an einer Darmperforation, ein Patient aufgrund einer Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen und ein Patient an einem Herztod infolge einer Kardiomyopathie. Hinsichtlich des Risikos einer Thrombozytopenie, wurde gemäß pharmazeutischen Unternehmers während der Studie der *Risk Management Plan* entsprechend angepasst, sodass in der Studie aller zwei Wochen ein Thrombozytenmonitoring stattfinden musste. Das Monitoring und eine etwaige Anpassung der Dosierung von Inotersen ist auch der aktuellen Fachinformation von Inotersen zu entnehmen. Kachexie und Kardiomyopathie sind schwerwiegende Folgen der Grunderkrankung hATTR-Amyloidose und sind nicht direkt mit der Gabe von Inotersen in Verbindung zu bringen.

Auch in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE traten weitere Todesfälle unter Inotersen auf (5 Todesfälle (5,9 %) bis zum Datenschnitt vom 15. September 2017 und 9 Todesfälle (10,6 %) bis zum 31. Mai 2018<sup>3</sup>).

Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können.

## Morbidität

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

Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.

In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.

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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die

---

<sup>3</sup> siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, Seite 44.

gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.

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

### *Gehfähigkeit (PND-Score)*

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

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

Zu Studienbeginn befanden sich die Patienten vorwiegend in den Stadien I, II oder IIIA sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm. Im Kontrollarm befanden sich numerisch mehr Patienten (38 %) im Vergleich zum Interventionsarm (29 %) im Stadium I der Erkrankung und konnten sich daher auch nicht weiter verbessern.

In Woche 65<sup>4</sup> konnte für einen höheren Anteil an Patienten im Interventionsarm (10,5 %) eine Verbesserung im PND-Score im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm (3,8 %) beobachtet werden. Gleichbleibend blieben zu Woche 65 ungefähr 71 % der Patienten im Kontrollarm und 65 % der Patienten im Interventionsarm. Ungefähr 25 % der Patienten zeigten sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm eine Verschlechterung von Baseline zu Woche 65.

Da sich die Anteile der Patienten, die sich im PND-Score I befanden, in den Behandlungsgruppen um ca. 10 % unterscheiden, verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Patientengruppen. Da darüber hinaus die Ergebnisse zur Gehfähigkeit nur deskriptiv dargestellt wurden, können keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.

#### *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)*

In der Studie NEURO-TTR wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des Norfolk QoL-DN als zweiter primärer Endpunkt erfasst. Der Norfolk QoL-DN wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie entwickelt. 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.

Der mittlere Gesamtwert des Norfolk QoL-DN betrug zu Studienbeginn 48,6 Punkte in beiden Studienarmen. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen wiesen die Patienten im Inotersen-Arm im Mittel eine Abnahme um 0,08 Punkte und im Kontrollarm hingegen eine Zunahme um 10,77 Punkte auf. Diese Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im Norfolk-QoL-DN-Gesamtscore zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Inotersen in Woche 66. Da für den Norfolk-QoL-DN keine valide MID (*Minimal Important Difference*) vorliegt, wurde zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung

---

<sup>4</sup> Die Auswertung basiert auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Placebo oder Inotersen).

während der Behandlungsphase der Hedges' g ermittelt. 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.

#### *Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und beinhaltet 8 Domänen: „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „psychisches Wohlbefinden“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „körperliche Schmerzen“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary, PCS*) sowie zu einer psychischen Summenskala (*Mental Component Summary, MCS*) zusammengefasst. Die Summenskalen PCS und MCS werden dabei auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei eine höhere Punktzahl auf eine bessere Lebensqualität angibt.

Im Dossier wurden für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse Responderanalysen mit einem Schwellenwert von  $\geq 3$  bzw.  $\geq 5$  Punkten für die Summenskalen PCS und MCS herangezogen. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von  $\geq 5$  als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die Validität der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten MID von  $\geq 3$  Punkten wurde im Dossier nicht ausreichend dargelegt. Somit können die Responderanalysen mit einer MID von  $\geq 3$  Punkten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht herangezogen werden. Auch die in der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen hinsichtlich Responderanalysen der einzelnen Domänen können vor diesem Hintergrund nicht herangezogen werden.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten einen körperlichen Summenscore (PCS) von 35,6 Punkten im Inotersen- und 37,2 Punkten im Kontrollarm auf. Nach einer Behandlungszeit von 65 Wochen konnte eine leichte Zunahme des PCS im Inotersen-Arm (um 0,3 Punkte) und eine Abnahme im Kontrollarm (um 3,7 Punkte) verzeichnet werden. Der Unterschied bei der PCS ist statistisch signifikant, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (0,54, 95%-KI [0,19; 0,90]; RR = 1,75, 95%-KI [0,79; 3,85],  $p = 0,165$ ). Der psychische Summenscore (MCS) hingegen war nach der Behandlungszeit von 65 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn vergleichbar und ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Die einzelnen Domänen des SF-36 zeigen statistisch positive Ergebnisse zugunsten von Inotersen. Dabei zeigt ausschließlich die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ auch klinisch relevante Effekte (Differenz LSM 4,93, 95%-KI [2,69; 7,17],  $p < 0,001$ ; Hedges' g 0,79, 95%-KI [0,42; 1,15]).

#### Zwischenfazit Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.

Für den Norfolk-QoL-DN und der körperlichen Summenskala des SF-36 können jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen abgeleitet werden, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Dies gilt auch für fast alle Domänen des SF-36, außer für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“; für diese zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Inotersen. Es ist dabei zu beachten, dass sich bei dem patientenberichteten Endpunkt Lebensqualität eine Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Überschätzung der Effekte ergibt. Dies resultiert zum einen durch die vom ITT<sup>5</sup>-Prinzip abweichende Datenauswertung (FAS-Population<sup>2</sup>) und zum anderen durch das Risiko einer möglichen

---

<sup>5</sup> ITT-Population (intention to treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.



Aufhebung der Verblindung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Reaktionen an der Injektionsstelle), welches ausschließlich unter Inotersen bestand.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität ergeben sich zwar Vorteile unter Inotersen, jedoch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Überschätzung dieser Effekte. Insgesamt liegt damit ein Zusatznutzen für Inotersen für diesen Endpunkt vor, welcher aber nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### Nebenwirkungen

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie NEURO-TTR 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 Inotersen oder Placebo erhalten haben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 15 Monate in beiden Behandlungsgruppen.

Die am häufigsten aufgetretenen UE waren Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen in beiden Behandlungsgruppen. Erytheme an der Injektionsstelle traten bei 31 % der Patienten ausschließlich im Inotersen-Arm auf. Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen wurden im Inotersen-Arm häufiger als im Kontrollarm verzeichnet (Übelkeit 31 % vs. 12 %, Ermüdung 25 % vs. 20 %, Kopfschmerzen 23 % vs. 12 %), weiterhin traten auch Schmerzen an der Injektionsstelle, Pyrexie und periphere Ödeme im Inotersen-Arm häufiger auf. Neuralgie trat häufiger im Kontrollarm auf.

### *Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Schwere UE traten bei 27,7 % der Patienten im Inotersen- und bei 21,7 % der Patienten im Kontrollarm auf.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (32,1 % im Inotersen- vs. 21,7 % im Kontrollarm). Die häufigsten SUE waren dabei Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen. Als häufiges schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis<sup>6</sup> (Inzidenz  $\geq 5$  % und  $\geq 5$  % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen) wurde das SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ausschließlich im Inotersen-Arm erfasst (bei 6 (5,4 %) Patienten).

### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

In der Studie NEURO-TTR wurden als UE von besonderem Interesse okuläre UE, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, Thrombozytopenien und Beeinträchtigungen der Niere erfasst. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem okulären UE, das potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung steht, betrug in beiden Behandlungsgruppen ca. 20 %. Sowohl Thrombozytopenien (24,1 % vs. 1,7 %) als auch Beeinträchtigungen der Niere (20,5 % vs. 10,0 %) traten im Inotersen-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm auf. Bei dem UE Thrombozytopenien war dieser Effekt statistisch signifikant (RR = 14,46, 95%-KI [2,01; 103,84], p = 0,008).

### *Therapieabbruch wegen UE*

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten im Inotersen-Arm häufiger (14,3 %) als im Kontrollarm (3,3 %) auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich (RR = 4,29, 95 % KI [1,02; 18,02], p = 0,047). Es ergibt sich ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten.

---

<sup>6</sup> unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

### *Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)*

Mit Hilfe der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), einem standardisierten klinischen Interview, wurde in der Studie NEURO-TTR erfasst, ob die Patienten suizidale Gedanken, suizidales Verhalten oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht zum Studienbeginn und nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen aufwiesen. Auswertungen zum C-SSRS zu Studienbeginn liegen nicht vor, sodass vorliegend keine Aussage über die Relevanz der Daten nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen getroffen werden kann.

### Zwischenfazit Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie NEURO-TTR vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über 66 Wochen bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose untersuchte.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie NEURO-TTR fünf Todesfälle unter Inotersen und kein Todesfall unter Placebo auf. In der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE traten nachfolgend weitere Todesfälle unter Inotersen auf. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können.

Für den Endpunkt Morbidität liegen keine aussagekräftigen Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Inotersen herangezogen werden können.

Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen Fragebogens SF-36 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Inotersen, jedoch verbleiben methodisch bedingte Unsicherheiten hinsichtlich einer möglichen Überschätzung des positiven Effektes.

In Bezug auf die Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen 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 nicht quantifizierbar ein.

### **1.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tegsedi mit dem Wirkstoff Inotersen. Tegsedi wurde als Orphan Drug zugelassen und ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR).

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie NEURO-TTR vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über 66 Wochen bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose untersuchte. Die Studie NEURO-TTR ist für die

Nutzenbewertung relevant. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer darüber hinaus die Daten der Interimsanalyse der derzeit noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE vor (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung). Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie NEURO-TTR fünf Todesfälle unter Inotersen und kein Todesfall unter Placebo auf. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können. Für den Endpunkt Morbidität liegen keine aussagekräftigen Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Inotersen herangezogen werden können. Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen Fragebogens SF-36 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Inotersen. In Bezug auf die Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Das Verzerrungspotential der Studie NEURO-TTR wird als gering eingestuft. Für den Endpunkt Lebensqualität verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich einer möglichen Überschätzung des positiven Effektes, da für die Wirksamkeitsanalysen nicht die ITT<sup>5</sup>-sondern die FAS-Population<sup>2</sup> herangezogen und damit eine ungleiche Anzahl von Patienten in den Behandlungsarmen ausgeschlossen wurde (6 Patienten im Interventionsarm (6,2 %) und ein Patient im Kontrollarm (1,7 %)). Aufgrund dessen besteht das Risiko einer möglichen Überschätzung des eigentlichen Behandlungseffektes, da unerwünschte Ereignisse der Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch in der Studie NEURO-TTR darstellten. Zudem bestand das Risiko einer möglichen Entblindung, da Reaktionen an der Injektionsstelle als eine der häufigsten Nebenwirkungen nur bei Patienten im Inotersen-Arm aufgetreten sind.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen 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 nicht quantifizierbar 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. 450 bis 1180) 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 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten<sup>7</sup> ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)<sup>8</sup> 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

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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.

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

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

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

Es muss sichergestellt sein, dass alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieftaschenformat) ausgestattet werden, um die Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.

### 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.

Die empfohlene Dosis von Inotersen beträgt 284 mg als subkutane Injektion einmal wöchentlich. Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patienten, die Inotersen erhalten, eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag einnehmen. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Inotersen	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
-----------	------------------------------------	----	---	----

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotersen	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	52	52 x 284 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebe- ner Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotersen	4 Injektions- lösungen (ILO)	39.727,58 €	1,77 €	2.265,58 €	37.460,23 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inotersen 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](http://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

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

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



## Inotersen

Beschluss vom: 22. März 2019  
In Kraft getreten am: 22. März 2019  
BAnz AT 10.04.2019 B3

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

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

### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Inotersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

##### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

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

##### **Studie NEURO-TTR: Inotersen vs. Placebo<sup>2</sup>**

##### **Mortalität**

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

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

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

Gesamt- mortalität <sup>b</sup>	112	5 (4,5)	60	0	n. e.
------------------------------------	-----	---------	----	---	-------

(Fortsetzung)

### Morbidität

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

(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

(Fortsetzung)

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

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

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	37,37 (10,65)	59	38,20 (10,18)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	38,00 (10,44)	51	34,79 (11,63)	4,38 [1,51; 7,26] 0,003	0,52 [0,16; 0,87]	n.e.
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	45,62 (10,16)	59	45,66 (11,06)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	46,75 (10,98)	51	42,31 (13,35)	4,60 [1,13; 8,07] 0,01	0,41 [0,06; 0,76]	n.e.
<i>Vitalität</i>							
Werte zu Baseline	105	46,01 (9,97)	59	46,51 (11,05)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,54 (9,38)	51	44,44 (10,95)	1,43 [-1,25; 4,11] 0,29	0,17 [-0,18; 0,52]	n.e.
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>							
Werte zu Baseline	105	49,42 (9,05)	59	48,87 (10,18)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	51,36 (8,86)	51	48,25 (10,31)	2,65 [-0,06; 5,36] 0,055	0,25 [-0,10; 0,60]	n.e.
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	43,73 (10,67)	59	44,51 (10,71)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	44,78 (10,10)	51	42,00 (12,22)	3,12 [0,11; 6,14] 0,042	0,35 [-0,001; 0,70]	n.e.
<i>Körperliche Schmerzen</i>							
Werte zu Baseline	105	43,65 (9,80)	59	42,62 (10,40)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,00 (9,87)	51	40,83 (10,45)	3,52 [0,67; 6,37] 0,02	0,43 [0,08; 0,79]	n.e.
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>							

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
Werte zu Baseline	105	40,84 (8,80)	59	43,14 (9,07)	-	-	-
Werte zu Woche 65	84	41,32 (10,23)	51	42,15 (11,17)	1,14 [-1,67; 3,95] 0,42	0,16 [-0,19; 0,50]	n.e.

(Fortsetzung)

### Nebenwirkungen

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

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
					0,008 AD = 22,4 %
Beeinträchtigung der Niere	112	23 (20,5)	60	6 (10,0)	2,05 [0,88; 4,77] 0,094
<b>Häufige unerwünschte Ereignisse<sup>4</sup></b>					
Preferred Term (PT)					
Erythem an der Injektionsstelle	112	35 (31,3)	60	0 (0)	n. e.
Übelkeit	112	35 (31,3)	60	7 (11,7)	n. e.
Ermüdung	112	28 (25,0)	60	12 (20,0)	n. e.
Kopfschmerzen	112	26 (23,2)	60	7 (11,7)	n. e.
Injektionsstellen-schmerzen	112	23 (20,5)	60	4 (6,7)	n. e.
Pyrexie	112	22 (19,6)	60	5 (8,3)	n. e.
Peripheres Ödem	112	21 (18,8)	60	6 (10,0)	n. e.
Schüttelfrost	112	20 (17,9)	60	2 (3,3)	n. e.
Myalgie	112	17 (15,2)	60	6 (10,0)	n. e.
Erbrechen	112	17 (15,2)	60	3 (5,0)	n. e.
Anämie	112	15 (13,4)	60	2 (3,3)	n. e.
Thrombozyto-penie	112	15 (13,4)	60	1 (1,7)	n. e.
Injektionsstellen-Pruritus	112	13 (11,6)	60	0 (0,0)	n. e.
Verringerte Anzahl der Blutplättchen	112	12 (10,7)	60	0 (0,0)	n. e.
Neuralgie	112	3 (2,7)	60	9 (15,0)	n. e.

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

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b> <b>Systemorganklasse (SOC)</b> Preferred Term (PT)					
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>	112	6 (5,4)	60	0 (0,0)	n. e.
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.</p> <p>b. Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben: Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte.</p> <p>c. Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.</p> <p>d. Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>e. Responderanalyse Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS), MID <math>\geq</math> 5</p> <p>f. Responderanalyse Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS), MID <math>\geq</math> 5</p> <p>g. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.</p> <p>h. Der Fragebogen Norfolk QoL-DN kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MCS = Mental Component Summary; mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score + 7; MW = Mittelwert; N = Patientenanzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set bzw. Safety Population); n = Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder)); n. e. = nicht evaluierbar; PCS = Physical Component Summary; PND = Polyneuropathy Disability; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus.</p>					

## 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

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

### 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 Tegsedil® (Wirkstoff: Inotersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

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

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

Es muss sichergestellt sein, dass alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieffaschenformat) ausgestattet werden, um die Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inotersen	486.982,99 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

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

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **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)  
Inotersen**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. März 2019 (BAnz AT 02.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Inotersen

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Inotersen ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

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

Studie *NEURO-TTR: Inotersen vs. Placebo*<sup>2</sup>

Mortalität

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

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

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



**Morbidität**

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

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

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Endpunkt	Intersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>SF-36 Summenscores</b>							
<i>Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary; PCS)<sup>g</sup></i>							
Werte zu Baseline	105	35,65 (8,84)	59	37,19 (9,93)	–	–	–
Änderung von Baseline zu Woche 65 <sup>d</sup>	84	0,30 (6,63)	51	–3,71 (8,50)	3,59 [1,07; 6,12] 0,006	0,54 [0,19; 0,90]	1,75 [0,79; 3,85] <sup>a</sup> 0,165



Endpunkt	Intersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
<i>Psychischer Summenscore (Mental Component Summary; MCS)<sup>9</sup></i>							
Werte zu Baseline	105	51,04 (9,24)	59	50,61 (10,71)	–	–	–
Änderung von Baseline zu Woche 65 <sup>d</sup>	84	1,02 (7,72)	51	–0,97 (9,24)	2,42 [–0,37; 5,22] 0,088	0,24 [–0,11; 0,59]	1,53 [0,73; 3,22] <sup>f</sup> 0,262
<i>SF-36 Domänen<sup>3</sup></i>							
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	34,68 (9,75)	59	36,72 (10,64)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	34,66 (10,07)	51	30,75 (11,69)	4,93 [2,69; 7,17] < 0,001	0,79 [0,42; 1,15]	n. e.
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	37,37 (10,65)	59	38,20 (10,18)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	38,00 (10,44)	51	34,79 (11,63)	4,38 [1,51; 7,26] 0,003	0,52 [0,16; 0,87]	n. e.
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	45,62 (10,16)	59	45,66 (11,06)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	46,75 (10,98)	51	42,31 (13,35)	4,60 [1,13; 8,07] 0,01	0,41 [0,06; 0,76]	n. e.
<i>Vitalität</i>							
Werte zu Baseline	105	46,01 (9,97)	59	46,51 (11,05)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	45,54 (9,38)	51	44,44 (10,95)	1,43 [–1,25; 4,11] 0,29	0,17 [–0,18; 0,52]	n. e.
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>							
Werte zu Baseline	105	49,42 (9,05)	59	48,87 (10,18)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	51,36 (8,86)	51	48,25 (10,31)	2,65 [–0,06; 5,36] 0,055	0,25 [–0,10; 0,60]	n. e.
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	43,73 (10,67)	59	44,51 (10,71)	–	–	–
Werte zu Woche 65	85	44,78 (10,10)	51	42,00 (12,22)	3,12 [0,11; 6,14] 0,042	0,35 [–0,001; 0,70]	n. e.

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



Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g <sup>c</sup> [95%-KI]	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Körperliche Schmerzen</b>							
Werte zu Baseline	105	43,65 (9,80)	59	42,62 (10,40)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,00 (9,87)	51	40,83 (10,45)	3,52 [0,67; 6,37] 0,02	0,43 [0,08; 0,79]	n. e.
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>							
Werte zu Baseline	105	40,84 (8,80)	59	43,14 (9,07)	-	-	-
Werte zu Woche 65	84	41,32 (10,23)	51	42,15 (11,17)	1,14 [-1,67; 3,95] 0,42	0,16 [-0,19; 0,50]	n. e.
<b>Nebenwirkungen</b>							
Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert	Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>							
	112	111 (99,1)	60	60 (100)			-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>							
	112	36 (32,1)	60	13 (21,7)			1,48 [0,85; 2,57] 0,161
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>							
	112	31 (27,7)	60	13 (21,7)			1,28 [0,72; 2,25] 0,397
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>							
	112	16 (14,3)	60	2 (3,3)			4,29 [1,02; 18,02] 0,047 AD = 11,0 %
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>							
okulare UE, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen	112	23 (20,5)	60	12 (20)			1,03 [0,55; 1,92] 0,934
Thrombozytopenie	112	27 (24,1)	60	1 (1,7)			14,46 [2,01; 103,84] 0,008 AD = 22,4 %
Beeinträchtigung der Niere	112	23 (20,5)	60	6 (10,0)			2,05 [0,88; 4,77] 0,094



Endpunkt	Inoteren		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Häufige unerwünschte Ereignisse<sup>4</sup></b>					
<b>Preferred Term (PT)</b>					
Erythem an der Injektionsstelle	112	35 (31,3)	60	0 (0)	n. e.
Übelkeit	112	35 (31,3)	60	7 (11,7)	n. e.
Ermüdung	112	28 (25,0)	60	12 (20,0)	n. e.
Kopfschmerzen	112	26 (23,2)	60	7 (11,7)	n. e.
Injektionsstellenschmerzen	112	23 (20,5)	60	4 (6,7)	n. e.
Pyrexie	112	22 (19,6)	60	5 (8,3)	n. e.
Peripheres Ödem	112	21 (18,8)	60	6 (10,0)	n. e.
Schüttelfrost	112	20 (17,9)	60	2 (3,3)	n. e.
Myalgie	112	17 (15,2)	60	6 (10,0)	n. e.
Erbrechen	112	17 (15,2)	60	3 (5,0)	n. e.
Anämie	112	15 (13,4)	60	2 (3,3)	n. e.
Thrombozytopenie	112	15 (13,4)	60	1 (1,7)	n. e.
Injektionsstellen-Pruritus	112	13 (11,6)	60	0 (0,0)	n. e.
Verringerte Anzahl der Blutplättchen	112	12 (10,7)	60	0 (0,0)	n. e.
Neuralgie	112	3 (2,7)	60	9 (15,0)	n. e.
<b>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b>					
<b>Systemorganklasse (SOC)</b>					
<b>Preferred Term (PT)</b>					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	112	6 (5,4)	60	0 (0,0)	n. e.

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 Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

d Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

e Responderanalyse Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS), MID  $\geq$  5

f Responderanalyse Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS), MID  $\geq$  5

g PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

h Der Fragebogen Norfolk QoL-DN kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten.

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)  
ca. 350 Patienten

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

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



### 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 Tegsed<sup>®</sup> (Wirkstoff: Inotersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

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

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

Es muss sichergestellt sein, dass alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationenkarte (Briefaschenformat) ausgestattet werden, um die Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inotersen	486 982,99 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

II.

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

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Inotersen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) 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 Inotersen 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](http://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 Inotersen](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inotersen

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Inotersen
- **Handelsname:** Tegsedi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Amyloidose (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Akcea Therapeutics 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-381)

- **Modul 1 (447,2 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2633/2018-09-27\\_Modul1\\_inotersen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2633/2018-09-27_Modul1_inotersen.pdf))
- **Modul 2 (322,1 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2635/2018-09-27\\_Modul2\\_inotersen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2635/2018-09-27_Modul2_inotersen.pdf))
- **Modul 3 (952,3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2637/2018-09-27\\_Modul3A\\_inotersen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2637/2018-09-27_Modul3A_inotersen.pdf))
- **Modul 4 (4,7 MB, PDF)**

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (1,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (135,8 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2643/2018-10-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Inotersen-D-381.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2643/2018-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Inotersen-D-381.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/)

(<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](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 Ärztgesellschaften 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](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) 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)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Inotersen%20-%202018-10-01-D-381>) mit **Betreffzeile**

**Stellungnahme - Inotersen - 2018-10-01-D-381**). 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)

(<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 12.02.2019 um 16:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Akcea Therapeutics Germany GmbH	23.01.2019
Alnylam Germany GmbH	22.01.2019
Prof. Kristen, Amyloidosezentrum Universitätsklinik Heidelberg	22.01.2019
Prof. Schulte-Mattler, Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg	23.01.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2019
Prof. Schmidt, Universitätsklinikum Münster	23.01.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	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
<b>Akcea Therapeutics Germany GmbH</b>						
Jiresch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
O’Dea, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Zeitler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Becker, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Alnylam Germany GmbH</b>						
Schönhart, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Baumann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Prof. Kristen, Amyloidosezentrum Universitätsklinik Heidelberg</b>						
Kristen, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
<b>Prof. Schulte-Mattler, Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg</b>						
Schulte-Mattler, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Prof. Schmidt, Universitätsklinikum Münster</b>						
Schmidt, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</b>						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lüke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Heinze, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Akcea Therapeutics Germany GmbH**

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Inotersen (Tegsedi®)
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><b>Hintergrund:</b></p> <p>Inotersen (Tegsedi®) ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid, das 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]. Die hATTR ist eine seltene systemische, genetisch bedingte und tödlich verlaufende Erkrankung. Die für diese progredient verlaufende Krankheit ursächlichen amyloiden Transthyretin (TTR)-Ablagerungen führen zu Zellschädigungen in multiplen Organen und unter anderem auch zu sensorischen und autonomen Neuropathien. Betroffene Patienten erfahren zudem negative Auswirkungen auf ihre Lebensqualität und psychische Gesundheit sowie starke Einschränkungen in ihrem täglichen Leben. Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik sowie des tödlichen Verlaufs der hATTR mit Polyneuropathie (hATTR-PN) und der Limitationen vorhandener Therapien besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Darüber hinaus gab es gerade für Patienten nach dem Krankheitsstadium 1 bisher keine Therapiealternativen.</p> <p>Gemäß § 35a SGB V wurde das Nutzendossier zu Inotersen am 27.9.2018 durch Akcea Therapeutics Germany GmbH (Akcea) eingereicht. Die Nutzenbewertung durch den G-BA wurde am 2.1.2019 veröffentlicht.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dieser Stellungnahme geht Akcea auf folgende allgemeine Aspekte der Nutzenbewertung ein:</p> <p><b>1. Patientenrelevanz und klinische Relevanz des Endpunktes NIS-LL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der NIS-LL ist ein anerkannter, valider und patientenrelevanter Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN.</li><li>• Der NIS-LL wurde bereits in der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tafamidis-Meglumin durch den G-BA anerkannt und dort zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</li><li>• Auf Basis der Ergebnisse des NIS-LL wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Inotersen sowohl für den Endpunkt NIS-LL als auch für die Dimension Morbidität hergeleitet.</li></ul> <p><b>2. Patientenrelevanz und klinische Relevanz des Endpunktes mNIS+7</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der mNIS+7 ist ein anerkannter, valider und patientenrelevanter Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN. Der mNIS+7 korreliert statistisch signifikant mit den bereits durch den G-BA anerkannten Endpunkten NIS-LL und Norfolk QoL-DN sowie mit dem PND-basierten Krankheitsstadien.</li><li>• Auf Basis der Ergebnisse des mNIS+7 wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Inotersen sowohl für den Endpunkt mNIS+7 als auch für die Dimension Morbidität hergeleitet.</li></ul> <p><b>3. Klinische Relevanz der Ergebnisse zum Endpunkt SF-36</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Mehrzahl der einzelnen Domänen nicht nur des Norfolk QoL-DN, sondern auch des SF-36 zeigen einen statistisch signifikanten</li></ul>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorteil für Inotersen, der darüber hinaus auch teilweise klinisch relevant ist.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auf Basis der Ergebnisse, die bereits im Nutzendossier sowie ergänzend in dieser Stellungnahme vorgestellt werden, wird insgesamt ein klinisch relevanter Vorteil für Inotersen bei der Lebensqualität festgestellt, der einem geringen Zusatznutzen entspricht.</li></ul> <p><b>4. Verzerrungspotential und Robustheit der Ergebnisse zu den Endpunkten NIS-LL, mNIS+7, Norfolk QoL-DN und SF-36</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Endpunkterheber bei der Erfassung neurologischer Einschränkungen mittels objektiver Messungen ist isoliert von den generellen Studienprozeduren und der Erhebung der unerwünschten Ereignisse. Das Risiko einer potentiellen Entblindung auf Basis der unerwünschten Ereignisse ist somit minimal und hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsendpunkte.</li><li>• Die für die co-primären Endpunkte präspezifizierte Sensitivitätsanalyse 6 (<i>Multiple Imputation Assuming Jump to Reference</i>) berücksichtigt Effekte durch Therapieabbrüche, schließt keinen Patienten von der Analyse aus und basiert auf von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) als angemessen bewerteten Annahmen für den Umgang mit fehlenden Daten. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse unterstützen die primäre Analyse und damit auch die Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene als niedrig.</li><li>• Das Verzerrungspotential der Wirksamkeitsendpunkte wird als niedrig eingeschätzt. Die Quantifizierung der Wirksamkeitsendpunkte ist daher sowohl durch die statistische</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Signifikanz und klinische Relevanz, aber auch durch das Studiendesign gegeben.</p> <p><b>5. Ergebnisse der Studie NEURO-TTR OLE zur Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Langzeitbehandlung mit Inotersen führt zu einer langfristigen Verlangsamung der polyneuropathischen Progression und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Darüber hinaus zeigt sich auch, dass die langfristige Therapie mit Inotersen nicht zu zusätzlichen Sicherheitsbedenken führt und dass das Monitoring von Thrombozyten und Niere effektiv greift. Die Daten aus der Extensionsstudie NEURO-TTR OLE untermauern somit die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Inotersen und damit dessen Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN.</li> </ul> <p><b>6. Behandlungsmöglichkeiten der hATTR-PN in Deutschland</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medikamentöse Therapien umfassen neben Inotersen die Wirkstoffe Tafamidis für Patienten im Krankheitsstadium 1 sowie Patisiran.</li> </ul> <p>Eine detaillierte Darstellung der Stellungnahme, der Begründung und eines zusammenfassenden Fazits zu diesen allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung für Inotersen findet sich in den nachfolgenden Abschnitten.</p>	
<p><b>1. Patientenrelevanz und klinische Relevanz des Endpunktes <i>Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)</i></b></p>	<p>Als Co-primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung geht der G-BA nicht näher auf den Endpunkt <i>Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs</i> (NIS-LL) ein, schließt aber gleichwohl dessen Patientenrelevanz aus. Wie bereits im Nutzendossier für Inotersen dargestellt schließt sich Akcea dieser Einschätzung nicht an und bittet daher den G-BA, diesen Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen heranzuziehen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Da der G-BA keine nähere Begründung zu seiner Bewertung des NIS-LL dargelegt hat, werden im Folgenden die Aussagen aus dem Nutzendossier für Inotersen sowie ergänzende Anmerkungen vorgestellt.</p> <p><i>Patientenrelevanz des NIS-LL:</i></p> <p>Der NIS-LL stellt eine Teilerhebung des <i>Neuropathy Impairment Score</i> (NIS) dar und bezieht sich dabei auf die Beurteilung von Veränderungen in den motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexe in den unteren Extremitäten. Der NIS-LL kann einen Gesamtwert von 0–88 annehmen, wobei ein Wert von 88 den vollständigen Verlust aller motorischen und sensorischen Aktivitäten sowie der Reflexaktivitäten in den unteren Extremitäten beschreibt [3]. Der NIS-LL ist ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der neurologischen Einschränkungen bei Patienten mit einer hATTR-PN [4].</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Tafamidis-Meglumin wird der Zusatznutzen auf Basis eines geringen Effekts für den Endpunkt NIS-LL ausgesprochen [5]. Wie nachfolgend näher erläutert, diskutiert das IQWiG die Eignung dieses Endpunktes zur Nutzenbewertung und gelangt dabei zu dem Schluss, dass es sich hier um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt [6]. Der G-BA schließt sich der</p>	<p>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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</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 346,32</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung des NIS-LL als patientenrelevanten Endpunkt durch das IQWiG an [5].</p> <p>Im Detail erläutert das IQWiG die Relevanz des NIS-LL unter der Berücksichtigung folgender Aspekte: (a) Eignung des für die diabetische Polyneuropathie entwickelten Instruments für die Messung neurologischer Einschränkungen bei Patienten mit einer hATTR-PN und (b) Eignung des NIS-LL zur Abbildung einer patientenrelevanten Symptomatik.</p> <p>Hierbei gelangt das IQWiG zu folgenden Schlüssen:</p> <p>(a) Es wird anerkannt, dass die neurodegenerativen Prozesse der diabetischen Polyneuropathie und der hATTR-PN ausreichend miteinander vergleichbar sind. Des Weiteren wird festgestellt, dass der NIS-LL mit den etablierten Stadien der hATTR-PN korreliert und dieser Endpunkt dementsprechend zwischen diesen Stadien unterscheiden und die Progredienz der Erkrankung abbilden kann. Daher wird der NIS-LL als geeignet angesehen, die neurologischen Einschränkungen bei Patienten mit einer hATTR-PN zu messen.</p> <p>Diese Einschätzung muss folgerichtig auch auf die Nutzenbewertung von Inotersen übertragen werden.</p> <p>(b) Nach Einschätzung des IQWiG hängt die Patientenrelevanz der Resultate des NIS-LL von den Basisdaten der Patienten ab. Für die unteren Bereiche dieser Skala ist die Patientenrelevanz nach den Angaben des IQWiG nicht eindeutig, da unklar ist, ob diese Messwerte einer für den Patienten spürbaren Symptomatik entsprechen. Dennoch wurde dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin herangezogen.</p>	<p>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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 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: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Basiswerte, so sieht man, dass die Patienten in der im Nutzendossier von Inotersen dargestellten Studie NEURO-TTR insgesamt deutlich höhere Werte sowohl für den Gesamtwert als auch für die einzelnen Domänen zeigen, als dies in der für Tafamidis-Meglumin maßgeblichen Studie Fx-005 der Fall war (Tabelle 1). Die Patienten der Studie NEURO-TTR hatten demnach bei Einschluss in die Studie eine größere Symptomlast verglichen mit Patienten in der Studie Fx-005. Dies gilt im Übrigen auch, wenn man nur die Patienten in Stadium 1 der Studie NEURO-TTR betrachtet (Tabelle 2). Folgt man also der Einschätzung des IQWiG, so ist die Patientenrelevanz des NIS-LL für die Nutzenbewertung von Inotersen ohne Zweifel gegeben.</p> <p><i>Tabelle 1: Vergleich der Basiswerte des NIS-LL zwischen den maßgeblichen klinischen Studien für Tafamidis-Meglumin und Inotersen</i></p> <table border="1" data-bbox="163 849 1104 1327"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Studie Fx-005 (Tafamidis-Meglumin)<sup>1</sup></th> <th colspan="2">Studie NEURO-TTR (Inotersen)<sup>2</sup></th> </tr> <tr> <th>Placebo</th> <th>Tafamidis-Meglumin</th> <th>Placebo</th> <th>Inotersen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NIS-LL-Gesamtwert [MW (SD)]</td> <td>11,4 (13,5)</td> <td>8,4 (11,4)</td> <td>28,72 (15,987)</td> <td>30,10 (15,496)</td> </tr> <tr> <td>NIS-LL – Muscle Weakness [MW (SD)]</td> <td>4,2 (9,3)</td> <td>2,9 (7,4)</td> <td>13,39 (11,007)</td> <td>13,95 (11,326)</td> </tr> <tr> <td>NIS-LL – Reflexes [MW (SD)]</td> <td>1,7 (2,2)</td> <td>1,2 (2,0)</td> <td>5,55 (2,660)</td> <td>5,98 (2,280)</td> </tr> </tbody> </table>		Studie Fx-005 (Tafamidis-Meglumin) <sup>1</sup>		Studie NEURO-TTR (Inotersen) <sup>2</sup>		Placebo	Tafamidis-Meglumin	Placebo	Inotersen	NIS-LL-Gesamtwert [MW (SD)]	11,4 (13,5)	8,4 (11,4)	28,72 (15,987)	30,10 (15,496)	NIS-LL – Muscle Weakness [MW (SD)]	4,2 (9,3)	2,9 (7,4)	13,39 (11,007)	13,95 (11,326)	NIS-LL – Reflexes [MW (SD)]	1,7 (2,2)	1,2 (2,0)	5,55 (2,660)	5,98 (2,280)				
		Studie Fx-005 (Tafamidis-Meglumin) <sup>1</sup>		Studie NEURO-TTR (Inotersen) <sup>2</sup>																								
	Placebo	Tafamidis-Meglumin	Placebo	Inotersen																								
NIS-LL-Gesamtwert [MW (SD)]	11,4 (13,5)	8,4 (11,4)	28,72 (15,987)	30,10 (15,496)																								
NIS-LL – Muscle Weakness [MW (SD)]	4,2 (9,3)	2,9 (7,4)	13,39 (11,007)	13,95 (11,326)																								
NIS-LL – Reflexes [MW (SD)]	1,7 (2,2)	1,2 (2,0)	5,55 (2,660)	5,98 (2,280)																								

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NIS-LL – <i>Sensation</i> [MW (SD)]	5,6 (3,8)	4,3 (3,4)	9,77 (4,496)	10,18 (4,035)
<p>1: Daten aus der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin [6]                  2: Daten aus Modul 4 des Nutzendossiers für Inotersen [7]                  Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten.                  MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>Zur allgemeinen Erläuterung sei hier noch angemerkt, dass die Kurzbezeichnung TTR-FAP (familiäre Amyloid-Polyneuropathie), die in den Dokumenten von G-BA und IQWiG zu Tafamidis-Meglumin verwendet wird, einer mittlerweile weniger gängigen Nomenklatur folgt. Die heutige Nomenklatur spricht von einer hATTR-PN [8].</p> <p>Aufgrund der bereits im Nutzendossier für Inotersen angeführten Argumentation auf Basis wissenschaftlicher Publikationen als auch aufgrund der Bewertung durch das IQWiG und den G-BA wird der Endpunkt NIS-LL insgesamt als anerkanntes, reliables und valides Instrument und auch als patientenrelevant eingestuft.</p> <p><i>Ergebnisdarstellung für den Endpunkt NIS-LL:</i></p> <p>Zur Bewertung der klinischen Relevanz zeigen sich für den NIS-LL sowohl ein großer Gruppenunterschied (Differenz im LS Mean) als auch statistisch signifikante Unterschiede bei der Responderanalyse über einen großen Bereich verschiedener Responsekriterien (Tabelle 3). Dabei ist der Gruppenunterschied zwischen Placebo und Inotersen mit 6,92 Punkten zugunsten von Inotersen zum Zeitpunkt Woche 66 deutlich höher als der in der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin diskutierte Wert von 2 Punkten [6]. In Anlehnung an die Einschätzung des IQWiG zur Patientenrelevanz des NIS-LL ist der Gruppenunterschied zwischen Placebo und Inotersen auch deswegen als patientenrelevant</p>				



Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einzuschätzen, da diese Patienten im Vergleich zu Patienten der Studie Fx-005 (Tafamidis-Meglumin) deutlich größere neurologische Einschränkungen aufweisen (Tabelle 1). Auch die Ergebnisse der Responderanalysen zeigen die erhebliche klinische Relevanz der Behandlung mit Inotersen. Hier ist festzuhalten, dass sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wenn man als Responder nur Patienten wertet, die keine Progression zeigen (<math>\leq 0</math>), aber auch, wenn man verschiedene weitere Kriterien von <math>\leq 2</math> bis <math>\leq 10</math> heranzieht. Das vom IQWiG untersuchte und vom G-BA anerkannte Kriterium bei der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin betrug <math>&lt; 2</math> [5, 6].</p> <p>Die Ergebnisse des NIS-LL in der Studie NEURO-TTR unterstreichen daher insgesamt die Patientenrelevanz und Validität des NIS-LL bei der Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen. Daher wird die Darstellung der Ergebnisse sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen als auch auf Basis der Responderanalysen als geeignet angesehen, um die klinische Relevanz der Ergebnisse des NIS-LL für die Nutzenbewertung von Inotersen zu bewerten.</p> <p><i>Subgruppenanalyse für das Merkmal Krankheitsstadium:</i></p> <p>Um zu zeigen, dass die Ergebnisse des NIS-LL sowohl für Patienten im Krankheitsstadium 1 als auch 2 relevant sind, werden im Folgenden und ergänzend zu den bereits im Nutzendossier für Inotersen diskutierten Daten [7] die Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt im Zusammenhang mit dem Merkmal Krankheitsstadium dargelegt.</p> <p>Die im Nutzendossier für Inotersen dargestellte Subgruppenanalyse zeigte für den Endpunkt NIS-LL-Gesamtwert und dem Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium für keinen Zeitpunkt einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert für die Woche</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>66: 0,165). Dagegen gab es für die Domäne NIS-LL – <i>Muscle Weakness</i> einen Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Zeitpunkt Woche 66, und Inotersen-behandelte Patienten im Krankheitsstadium 1 als auch 2 zeigten wie auch die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten und dem Hedges' g zufolge für Patienten im Krankheitsstadium 2 auch klinisch relevanten Vorteil gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-62 und 4-63, [7]). Im Folgenden werden ergänzend zum Nutzendossier für Inotersen die Ergebnisse für die Subgruppen mit dem Merkmal Krankheitsstadium für den NIS-LL-Gesamtwert dargestellt (Tabelle 2).</p>		
<p><i>Tabelle 2: Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des NIS-LL für die Gesamtpopulation und getrennt nach Krankheitsstadium (Studie NEURO-TTR)</i></p>		
	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)
<b>NIS-LL-Gesamtwert</b>		
Anzahl Patienten für die Analyse des LS Mean	57	95
<b>Gesamtpopulation</b>		
Anzahl Patienten (N)	59	106
<b>Basiswert</b>		
n (%)	59 (100,00)	106 (100,00)
Mittelwert (SD)	28,72 (15,987)	30,10 (15,496)
<b>Woche 66</b>		
n (%)	52 (88,14)	85 (80,19)
Mittelwert (SD)	38,5 (20,527)	32,97 (17,060)
n (%) LS Mean (SE)	57 (96,61) 9,72 (0,980)	95 (89,62) 2,80 (0,778)

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Differenz LS Mean [95% KI]	-6,92 [-9,36; -4,47]		
p-Wert	< 0,001		
Hedges' g [95% KI]	0,981 [0,615; 1,344]		
<b>Stadium 1</b>			
Anzahl Patienten (N)	39	70	
Basiswert			
n (%)	39 (100,0)	70 (100,0)	
Mittelwert (SD)	21,73 (12,744)	26,17 (13,634)	
Woche 66			
n (%)	33 (84,6)	56 (80,0)	
Mittelwert (SD)	29,34 (18,627)	28,31 (14,956)	
LS Mean (SE)	7,86 (1,273)	2,24 (0,956)	
Differenz LS Mean [95% KI]	-5,61 [-8,67; -2,55]		
p-Wert	< 0,001		
Hedges' g [95% KI]	0,855 [0,405; 1,302]		
<b>Stadium 2</b>			
Anzahl Patienten (N)	20	36	
Basiswert			
n (%)	20 (100,0)	36 (100,0)	
Mittelwert (SD)	42,34 (12,636)	37,75 (16,216)	
Woche 66			
n (%)	19 (95,0)	29 (80,6)	
Mittelwert (SD)	54,41 (12,489)	41,96 (17,512)	
LS Mean (SE)	12,18 (1,704)	2,94 (1,356)	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Differenz LS Mean [95% KI]	-9,24 [-13,34; -5,13]	
p-Wert	< 0,001	
Hedges' g [95% KI]	1,193 [0,560; 1,815]	
<p>Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels eines MMRM-Modells berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlung (2 Ebenen), den Zeitpunkt (2 Ebenen), die Interaktion BehandlungxZeitpunkt sowie jeden der 3 Stratifizierungsfaktoren und feste Kovariaten für den Basiswert und die Interaktion BasiswertxZeitpunkt enthielt. Die Subgruppenanalyse basiert auf den IXRS-Strata. <i>Post-hoc</i>-Analyse.</p> <p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Modul 4 [7] und Modul 5 des Nutzendossiers für Inotersen bzw. Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation; n bezogen auf den absoluten Wert: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und einem Wert zum Messzeitpunkt; n bezogen auf den LS Mean: Anzahl der Patienten mit einem Basiswert und mindestens einer Endpunkterhebung nach Basiswert, entspricht der Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed Effects Model with Repeated Measures</i></p>		
<p>Diese Ergebnisse zeigen, dass es bezüglich des NIS-LL sowohl in der Gesamtpopulation als auch in beiden Krankheitsstadien der hATTR-PN statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Inotersen versus Placebo gibt.</p> <p>Daher kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass der NIS-LL ein geeigneter Endpunkt zur Messung neurologischer Einschränkungen für die gesamte Zielpopulation von Inotersen ist. Darüber hinaus wurden endpunktübergreifend keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt.</p> <p><i>Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für Inotersen:</i></p> <p>Auf Basis der oben aufgeführten Sachverhalte und Analysen wird der Endpunkt NIS-LL als geeignet angesehen, um den Zusatznutzen für Inotersen darzustellen. Daher werden im Folgenden die bereits im</p>		

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzendossiers für Inotersen beschriebenen Ergebnisse des NIS-LL und die Ableitung des Zusatznutzens für den Zeitpunkt Woche 66 nochmals aufgeführt (Tabelle 3).	

<i>Tabelle 3: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des NIS-LL (Studie NEURO-TTR)</i>	
---	--

Endpunkt	Inotersen (N = 106) vs. Placebo (N = 59) Effektschätzer <sup>1</sup> [95% KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
NIS-LL-Gesamtwert	Differenz LSM [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344]		Beträchtlicher Zusatznutzen
NIS-LL – Muscle Weakness	Differenz LSM [95% KI]: -5,01 [-7,04; -2,98] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,861 [0,500; 1,220]		Geringer Zusatznutzen
NIS-LL – Reflexes	Differenz LSM [95% KI]: -0,61 [-1,06; -0,17] p = 0,007 Hedges' g [95% KI]: 0,538 [0,186; 0,888]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
NIS-LL – Sensation	Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27] p = 0,009 Hedges' g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert	≤ 0	Responder Inotersen: 34 (32,1%) Responder Placebo: 8 (13,6%) RR [95% KI]: 2,37 [1,17; 4,77] p = 0,016	Beträchtlicher Zusatznutzen
	≤ 2	Responder Inotersen: 51 (48,1%) Responder Placebo: 12 (20,3%) RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07] p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
	≤ 4	Responder Inotersen: 63 (59,4%) Responder Placebo: 19 (32,2%) RR [95% KI]: 1,85 [1,23; 2,76] p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
	≤ 6	Responder Inotersen: 70 (66,0%) Responder Placebo: 23 (39,0%) RR [95% KI]: 1,69 [1,20; 2,40] p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	≤ 8	Responder Inotersen: 72 (67,9%) Responder Placebo: 29 (49,2%) RR [95% KI]: 1,38 [1,03; 1,85] p = 0,029	Geringer Zusatznutzen		
	≤ 10	Responder Inotersen: 76 (71,7%) Responder Placebo: 32 (54,2%) RR [95% KI]: 1,32 [1,02; 1,72] p = 0,038	Geringer Zusatznutzen		
1: Je nach Angabe Differenz LSM oder RR. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95% KI]. Daten aus Modul 4 des Nutzendossiers für Inotersen [7] bzw. aus bereits in Modul 5 dokumentierten Analysen. Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten. LSM: <i>Least Square Mean</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko					
<p><u>Fazit:</u></p> <p>Der NIS-LL ist ein <b>anerkannter, valider und patientenrelevanter Endpunkt</b> zur Messung neurologischer Einschränkungen, der bereits durch den G-BA zur Herleitung des Zusatznutzens von Tafamidis-Meglumin anerkannt wurde. Aus den Ergebnissen des NIS-LL wird insgesamt ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> für Inotersen sowohl für den Endpunkt NIS-LL als auch für die Dimension Morbidität hergeleitet. Dieses Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der anderen im Nutzendossier für Inotersen und der hier dargestellten Ergebnisse auch insgesamt abgeleitet.</p>				Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar.	
<p><b>2. Patientenrelevanz und klinische Relevanz des Endpunktes <i>modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)</i></b></p> <p>Stellungnahme:</p>					



Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung bewertet der G-BA den Endpunkt <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i> (mNIS+7) als nicht patientenrelevant. Im Zuge dieser Bewertung wurde die Operationalisierung dieses Endpunktes nicht korrekt durch den G-BA abgebildet. Dabei wurde auch nicht auf die im Nutzendossier für Inotersen dargestellte Publikation zur Validität des mNIS+7 eingegangen.</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier für Inotersen dargestellt bewertet Akcea den mNIS+7 als anerkannten, validen und patientenrelevanten Endpunkt. Akcea bittet daher den G-BA, diesen Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen heranzuziehen. Gleichzeitig bittet Akcea darum, die Operationalisierung dieses Endpunktes zu korrigieren.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p><i>Operationalisierung des mNIS+7:</i></p> <p>Alle Erhebungen neurologischer Einschränkungen in der Studie NEURO-TTR wurden durch einen spezialisierten und erfahrenen Neurologen vorgenommen, der darüber hinaus wie in der Stellungnahme zu Punkt 4 dargelegt von den generellen Studienprozeduren und der Erhebung der unerwünschten Ereignisse isoliert war.</p> <p>In der Nutzenbewertung für Inotersen wurde die Operationalisierung des mNIS+7 nicht korrekt durch den G-BA abgebildet. So wurde beispielsweise der lageabhängige Blutdruck bei dem in der Studie NEURO-TTR erhobenen mNIS+7 nicht gemessen, sondern stattdessen die Herzfrequenz bei Tiefatmung. Außerdem wurden Wahrnehmungsstörungen erhoben, die in der Nutzenbewertung von Inotersen aber nicht vom G-BA erwähnt wurden. Akcea bittet darum, diesen Sachverhalt zu korrigieren.</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Patientenrelevanz und Validität des mNIS+7:</i></p> <p>Die Erhebung des mNIS+7 beruht auf direkten objektiven Messungen neurologischer Einschränkungen, die so eine Quantifizierung dieser Einschränkungen unabhängig vom subjektiven Empfinden ermöglicht. Dabei stellt der mNIS+7 ein durch Spezialisten allgemein anerkanntes Messinstrument im Bereich der hATTR dar [9].</p> <p>In der bereits im Nutzendossier für Inotersen zitierten Publikation [9] konnte gezeigt werden, dass der mNIS+7 eine hohe Reproduzierbarkeit zeigt. Des Weiteren gibt es eine große und statistisch signifikante Korrelation mit dem bereits durch den G-BA anerkannten Endpunkt <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i> (Norfolk QoL-DN) [5, 6, 10] sowie den Krankheitsstadien basierend auf dem <i>Polyneuropathy Disability</i> (PND)-Wert. Zudem konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen neurologischen Beeinträchtigungen sensitiv über einen großen Bereich der Skala nachweisbar sind.</p> <p>Des Weiteren kann für den mNIS+7 eine hohe und statistisch signifikante Korrelation mit dem bereits vom G-BA anerkannten und weiter oben nochmals diskutierten Endpunkt NIS-LL gezeigt werden (Abbildung 1 und Abbildung 2) (siehe Anhang dieser Stellungnahme). Dies gilt sowohl für die absoluten Werte gemessen in Woche 66 als auch für die Veränderungen vom Basiswert zu Woche 66 in der Studie NEURO-TTR. Diese Korrelation untermauert daher die Patientenrelevanz des mNIS+7 sowie die Eignung dieses Endpunktes bei der Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen.</p>	

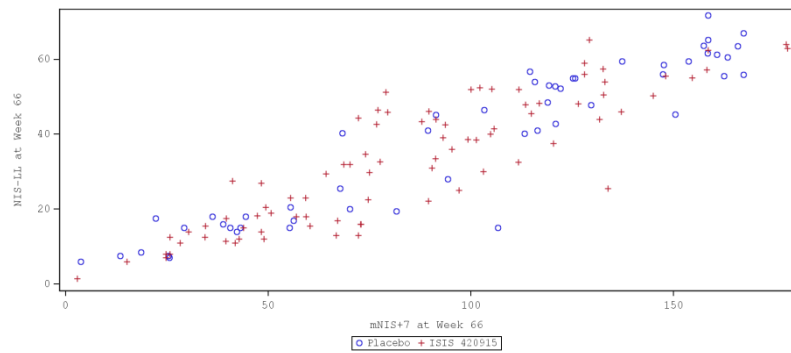


Abbildung 1: Korrelation des NIS-LL und mNIS+7 – Absolute Werte in Woche 66 der Studie NEURO-TTR (Full Analysis Set)

**Korrelationskoeffizient: 0,90885; p-Wert < 0,0001**

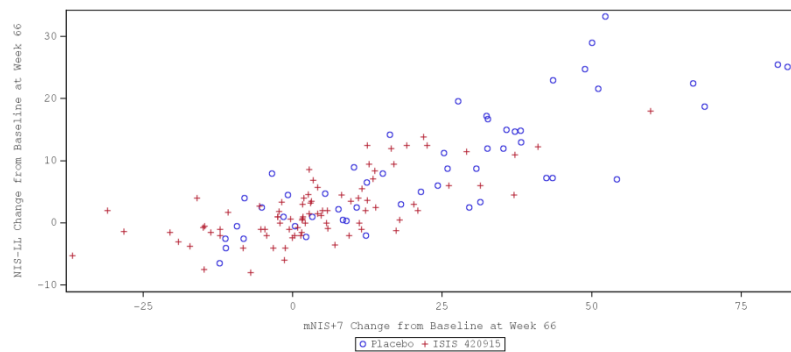


Abbildung 2: Korrelation des NIS-LL und mNIS+7 – Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 der Studie NEURO-TTR (Full Analysis Set)

**Korrelationskoeffizient: 0,81786; p-Wert < 0,0001**

**Ergebnisdarstellung für den Endpunkt mNIS+7:**

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zeigen sich für den mNIS+7 ähnlich wie für den NIS-LL sowohl ein großer Gruppenunterschied (Differenz im LS Mean) als auch statistisch signifikante Unterschiede bei der Responderanalyse über einen großen Bereich verschiedener

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Responsekriterien (Tabelle 4). Dabei fällt der Gruppenunterschied zwischen Placebo und Inotersen mit 19,73 Punkten zugunsten von Inotersen zum Zeitpunkt Woche 66 deutlich aus. Die Entwicklung dieses Unterschieds über die Zeit (Tabelle 4 und Abbildung 3) heißt nicht nur, dass die mittels des mNIS+7 gemessene Effektstärke mit der Zeit größer wird, sondern weist auch darauf hin, dass der Therapievorteil für Patienten der Inotersen-Gruppe signifikant und anhaltend ist. Die Tatsache, dass die Responderanalysen Vorteile für Inotersen für die Responsekriterien von <math>\leq 0</math> bis <math>\leq 30</math> aufweisen, deutet nicht nur auf die Robustheit der Ergebnisse hin, sondern auch auf die Konsistenz der Therapieantwort eines Patienten unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Diese Ergebnisse unterstreichen die Patientenrelevanz und Validität des mNIS+7 bei der Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen.</p> <p><i>Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens für Inotersen:</i></p> <p>Aufgrund der hier beschriebenen Sachverhalte werden im Folgenden die bereits im Nutzendossiers für Inotersen beschriebenen Ergebnisse des mNIS+7 und die Ableitung des Zusatznutzens von Inotersen nochmals aufgeführt (Tabelle 4).</p>	

<i>Tabelle 4: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des mNIS+7 (Studie NEURO-TTR)</i>	
---	--

Endpunkt	Inotersen (N = 106) vs. Placebo (N = 59) Effektschätzer <sup>1</sup> [95% KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
mNIS+7- Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -8,69 [-13,49; -3,90] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917]		Geringer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -19,73 [-26,43; -13,03] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384]		Beträchtlicher Zusatznutzen
Responder analyse mNIS+7- Gesamtwert	≤ 0	Woche 35: Responder Inotersen: 46 (43,4%) Responder Placebo: 14 (23,7%) RR [95% KI]: 1,83 [1,10; 3,03] p = 0,019	Geringer Zusatznutzen
	≤ 2	Woche 35: Responder Inotersen: 56 (52,8%) Responder Placebo: 17 (28,8%) RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85] p = 0,007	Beträchtlicher Zusatznutzen
		Woche 66: Responder Inotersen: 40 (37,7%) Responder Placebo: 11 (18,6%) RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64] p = 0,018	Beträchtlicher Zusatznutzen
	≤ 4	Woche 35: Responder Inotersen: 59 (55,7%) Responder Placebo: 19 (32,2%) RR [95% KI]: 1,73 [1,15; 2,60] p = 0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen

		<p>Woche 66:  Responder Inotersen: 47 (44,3%)  Responder Placebo: 13 (22,0%)  RR [95% KI]: 2,01 [1,19; 3,40]  p = 0,009</p>	Beträchtlicher Zusatznutzen	
≤ 6		<p>Woche 35:  Responder Inotersen: 63 (59,4%)  Responder Placebo: 23 (39,0%)  RR [95% KI]: 1,52 [1,07; 2,18]  p = 0,020</p>	Geringer Zusatznutzen	
		<p>Woche 66:  Responder Inotersen: 54 (50,9%)  Responder Placebo: 14 (23,7%)  RR [95% KI]: 2,15 [1,31; 3,52]  p = 0,002</p>	Erheblicher Zusatznutzen	
≤ 8		<p>Woche 35:  Responder Inotersen: 66 (62,3%)  Responder Placebo: 25 (42,4%)  RR [95% KI]: 1,47 [1,05; 2,05]  p = 0,023</p>	Geringer Zusatznutzen	
		<p>Woche 66:  Responder Inotersen: 55 (51,9%)  Responder Placebo: 15 (25,4%)  RR [95% KI]: 2,04 [1,27; 3,28]  p = 0,003</p>	Beträchtlicher Zusatznutzen	
≤ 10		<p>Woche 35:  Responder Inotersen: 70 (66,0%)  Responder Placebo: 29 (49,2%)  RR [95% KI]: 1,34 [1,00; 1,80]  p = 0,048</p>	Geringer Zusatznutzen	
		<p>Woche 66:  Responder Inotersen: 58 (54,7%)</p>	Beträchtlicher Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Responder Placebo: 17 (28,8%) RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94] p = 0,004	
≤ 15	Woche 35:	Responder Inotersen: 84 (79,2%) Responder Placebo: 34 (57,6%) RR [95% KI]: 1,38 [1,08; 1,75] p = 0,009	Geringer Zusatznutzen
	Woche 66:	Responder Inotersen: 69 (65,1%) Responder Placebo: 21 (35,6%) RR [95% KI]: 1,83 [1,26; 2,65] p = 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
≤ 20	Woche 66:	Responder Inotersen: 74 (69,8%) Responder Placebo: 24 (40,7%) RR [95% KI]: 1,72 [1,23; 2,39] p = 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
≤ 30	Woche 66:	Responder Inotersen: 80 (75,5%) Responder Placebo: 30 (50,8%) RR [95% KI]: 1,48 [1,13; 1,95] p = 0,005	Beträchtlicher Zusatznutzen
1: Je nach Angabe Differenz LSM oder RR. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95% KI]. Daten aus Modul 4 des Nutzendossiers für Inotersen [7]. Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten. LSM: <i>Least Square Mean</i> ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit:</u></p> <p>Der mNIS+7 ist ein <b>anerkannter, valider und patientenrelevanter Endpunkt</b> zur Messung neurologischer Einschränkungen. Aus den Ergebnissen des mNIS+7 wird insgesamt ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> für Inotersen sowohl für den Endpunkt mNIS+7 als auch für die Dimension Morbidität hergeleitet. Dieses Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Basis der anderen im Nutzendossier für Inotersen und der hier dargestellten Ergebnisse auch insgesamt abgeleitet.</p>	
<p><b>3. Klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität</b></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA positiv heraus, dass die Lebensqualität der Patienten in der Studie NEURO-TTR zu Behandlungsende und darüber hinaus auch in der Extensionsstudie NEURO-TTR OLE erhoben wurde [10]. Statistisch signifikante Vorteile werden für den Norfolk QoL-DN-Gesamtwert sowie einzelne Domänen als auch für die körperliche Summenskala (PCS) und psychische Summenskala (MCS) des <i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> anerkannt. Dagegen nicht beschrieben werden die statistisch signifikanten Vorteile und die in einem Fall klinische Relevanz bei sechs von acht Domänen des SF-36. Akcea bittet, diese Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit und der Konsistenz in die Nutzenbewertung von Inotersen mit aufzunehmen.</p> <p>Darüber hinaus wird die <i>Minimal Important Difference (MID)</i> <math>\geq 3</math> für die Summenskalen des SF-36 nicht anerkannt, sondern stattdessen ausschließlich die alternative <math>MID \geq 5</math> zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Daher hat Akcea für diese Stellungnahmen zusätzliche</p>	<p><i>Zum SF-36</i></p> <p>Im Dossier wurden für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse Responderanalysen mit einem Schwellenwert von <math>\geq 3</math> bzw. <math>\geq 5</math> Punkten für die Summenskalen PCS und MCS herangezogen. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die Validität der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten MID von <math>\geq 3</math> Punkten wurde im Dossier nicht ausreichend dargelegt. Somit können die Responderanalysen mit einer MID von <math>\geq 3</math> Punkten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht herangezogen werden. Auch die in der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen hinsichtlich Responderanalysen der einzelnen Domänen können vor diesem Hintergrund nicht herangezogen werden.</p> <p>Zu Studienbeginn wiesen die Patienten einen körperlichen Summenscore (PCS) von 35,6 Punkten im Inotersen- und 37,2 Punkten im Kontrollarm auf. Nach einer Behandlungszeit von 65 Wochen konnte eine leichte Zunahme des PCS im Inotersen-Arm (um 0,3 Punkte) und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen für den SF-36 durchgeführt und bittet um die Berücksichtigung dieser Analysen bei der Nutzenbewertung von Inotersen.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Bei der Beschreibung der Ergebnisse ist zu erwähnen, dass nicht nur wie in der Nutzenbewertung durch den G-BA angeführt drei der fünf Domänen des Norfolk QoL-DN einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Inotersen zeigen, sondern ein solch signifikanter Vorteil auch für sechs der acht Domänen des SF-36 nachgewiesen werden konnte [7]. Dabei ist der Unterschied in der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ zudem auch klinisch relevant aufgrund der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95% KI]; 0,786 [0,424; 1,145]).</p> <p>Zum Gruppenvergleich auf Ebene der Differenz im LS Mean wurden Schwellenwerte definiert, anhand deren ein Unterschied als relevant eingestuft wird [11]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Summenskala (PCS): 2</li> <li>• Psychische Summenskala (MCS): 3</li> <li>• Körperliche Funktionsfähigkeit: 3</li> <li>• Körperliche Rollenfunktion: 3</li> <li>• Emotionale Rollenfunktion: 4</li> <li>• Vitalität: 2</li> <li>• Psychisches Wohlbefinden: 3</li> <li>• Soziale Funktionsfähigkeit: 3</li> <li>• Körperliche Schmerzen: 3</li> <li>• Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: 2</li> </ul> <p>Betrachtet man die im Nutzendossier dargestellten statistisch signifikanten Ergebnisse für den SF-36, so findet man für insgesamt</p>	<p>eine Abnahme im Kontrollarm (um 3,7 Punkte) verzeichnet werden. Der Unterschied bei der PCS ist statistisch signifikant, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (0,54, 95%-KI [0,19; 0,90]; RR = 1,75, 95%-KI [0,79; 3,85], p = 0,165). Der psychische Summenscore (MCS) hingegen war nach der Behandlungszeit von 65 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn vergleichbar und ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die einzelnen Domänen des SF-36 zeigen statistisch positive Ergebnisse zugunsten von Inotersen. Dabei zeigt ausschließlich die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ auch klinisch relevante Effekte (Differenz LSM 4,93, 95%-KI [2,69; 7,17], p &lt; 0,001; Hedges' g 0,79, 95%-KI [0,42; 1,15]).</p> <p><u>Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.</p> <p>Für den Norfolk-QoL-DN und der körperlichen Summenskala des SF-36 können jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen abgeleitet werden, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Dies gilt auch für fast alle Domänen des SF-36, außer für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“; für diese zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Inotersen. Es ist dabei zu beachten, dass sich bei dem patientenberichteten Endpunkt Lebensqualität eine Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Überschätzung der Effekte ergibt. Dies resultiert zum einen durch die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>sieben dieser Maße, dass die Mittelwertdifferenz oberhalb der als relevant eingestuftem Unterschiede liegt.</p> <p>Darüber hinaus wurden ergänzend für diese Stellungnahme weitere Responderanalysen für den SF-36 durchgeführt. Dabei wurden folgende validierte und allgemein anerkannte MID's verwendet [11, 12]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Summenskala (PCS): MID &gt; 3,4</li> <li>• Psychische Summenskala (MCS): MID &gt; 4,6</li> <li>• Körperliche Funktionsfähigkeit: MID &gt; 4,3</li> <li>• Körperliche Rollenfunktion: MID &gt; 3,4</li> <li>• Emotionale Rollenfunktion: MID &gt; 4,5</li> <li>• Vitalität: MID &gt; 6,2</li> <li>• Psychisches Wohlbefinden: MID &gt; 6,2</li> <li>• Soziale Funktionsfähigkeit: MID &gt; 6,9</li> <li>• Körperliche Schmerzen: MID &gt; 6,2</li> <li>• Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: MID &gt; 7,2</li> </ul> <p>Bei der für diese Stellungnahme angefertigten Analyse wurden auf Basis dieser MID's statistisch signifikante Vorteile für Inotersen für die Domäne „Körperliche Rollenfunktion“ für alle Effektschätzer und Zeitpunkte festgestellt (Tabelle 5). Dabei wird in dieser Domäne die Frage abgedeckt, wie sehr die körperliche Gesundheit einen Patienten darin beeinträchtigt, seiner beruflichen Tätigkeit oder seinen täglichen Aktivitäten nachgehen zu können.</p> <p><i>Tabelle 5: Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 – Responderanalysen</i></p> <table border="1" data-bbox="168 1212 1097 1292"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (N = 59)</th> <th>Inotersen (N = 106)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>SF-36 – Responderanalyse Körperliche Rollenfunktion, MID &gt; 3,4</b></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)	<b>SF-36 – Responderanalyse Körperliche Rollenfunktion, MID &gt; 3,4</b>			<p>vom ITT<sup>14</sup>-Prinzip abweichende Datenauswertung (FAS-Population<sup>2</sup>) und zum anderen durch das Risiko einer möglichen Aufhebung der Verblindung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Reaktionen an der Injektionsstelle), welches ausschließlich unter Inotersen bestand.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität ergeben sich zwar Vorteile unter Inotersen, jedoch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Überschätzung dieser Effekte. Insgesamt liegt damit ein Zusatznutzen für Inotersen für diesen Endpunkt vor, welcher aber nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
	Placebo (N = 59)	Inotersen (N = 106)					
<b>SF-36 – Responderanalyse Körperliche Rollenfunktion, MID &gt; 3,4</b>							

<sup>14</sup> ITT-Population (intention to treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Woche 35</b>			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%)	58 (98,3)	95 (89,6)	
Patienten mit Ereignis: n (%)	8 (13,6)	35 (33,0)	
OR [95 % KI] p-Wert	3,14 [1,35; 7,34] 0,008		
RR [95 % KI] p-Wert	2,44 [1,21; 4,90] 0,013		
ARD [95 % KI] p-Wert	19,46% [6,95%; 31,97%] 0,007		
<b>Woche 65</b>			
Patienten mit nicht-fehlenden Werten: n (%)	52 (88,1)	87 (82,1)	
Patienten mit Ereignis: n (%)	9 (15,3)	34 (32,1)	
OR [95 % KI] p-Wert	2,62 [1,16; 5,95] 0,021		
RR [95 % KI] p-Wert	2,10 [1,08; 4,08] 0,028		
ARD [95 % KI] p-Wert	16,82% [4,05%; 29,59%] 0,0187		
<p>Der p-Wert des OR und des RR basiert auf der Normalapproximation. Der p-Wert des ARD basiert auf dem Mantel-Haenszel-Test. Der Nenner ist die Anzahl der Patienten des <i>Full Analysis Set</i> der entsprechenden Behandlungsgruppe. <i>Post-hoc</i>-Analyse.</p> <p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Lebensqualität für den Patienten.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Responder); %: bezogen auf N; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; ARD: Absolute Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Insgesamt wird basierend auf diesen Ergebnissen ein <b>klinisch relevanter Vorteil</b> für Inotersen bei der Lebensqualität festgestellt, der einem <b>geringen Zusatznutzen</b> entspricht.</p>	
<p><b>4. Verzerrungspotential und Robustheit der Ergebnisse der Endpunkte NIS-LL, mNIS+7, Norfolk QoL-DN und SF-36</b></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung schätzt der G-BA das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig, auf Endpunktebene dagegen als hoch ein. Dabei wird vor allem kritisiert, dass die primäre Analyse anhand des <i>Mixed Effects Model with Repeated Measures</i> (MMRM)-Modells gewisse Mängel birgt und das Risiko einer möglichen Entblindung besteht. Wie nachfolgend begründet, bewertet Akcea das Verzerrungspotential auch auf Endpunktebene als niedrig.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p><i>Risiko einer möglichen Entblindung:</i></p> <p>Der G-BA führt an, dass das Risiko einer Entblindung besteht, weil lokale Reaktionen der Haut an der Injektionsstelle, insbesondere Erytheme, ausschließlich in dem Inotersen-Behandlungsarm auftraten. Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle traten häufiger in der Inotersen-Gruppe als in der Placebo-Gruppe auf [7]. An dieser Stelle sei jedoch nochmals betont, dass das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse keine Relevanz für die Wirksamkeitsendpunkte hat, da die neurologischen Untersuchungen mittels objektiver Messungen durch</p>	<p><u>Zum Verzerrungspotential</u></p> <p>Das Verzerrungspotential der Studie NEURO-TTR wird als gering eingestuft. Für den Endpunkt Lebensqualität verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich einer möglichen Überschätzung des positiven Effektes, da für die Wirksamkeitsanalysen nicht die ITT<sup>5</sup>- sondern die FAS-Population<sup>2</sup> herangezogen und damit eine ungleiche Anzahl von Patienten in den Behandlungsarmen ausgeschlossen wurde (6 Patienten im Interventionsarm (6,2 %) und ein Patient im Kontrollarm (1,7 %)). Aufgrund dessen besteht das Risiko einer möglichen Überschätzung des eigentlichen Behandlungseffekts, da unerwünschte Ereignisse der Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch in der Studie NEURO-TTR darstellten. Zudem bestand das Risiko einer möglichen Entblindung, da Reaktionen an der Injektionsstelle als eine der häufigsten Nebenwirkungen nur bei Patienten im Inotersen-Arm aufgetreten sind.</p>

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen unabhängigen Spezialisten durchgeführt wurden. Dieser war nicht an den generellen Studienprozeduren und der Erhebung der unerwünschten Ereignisse beteiligt. Diese Anforderung wurde im Studienprotokoll (Amendment 2) prospektiv vor Einschluss des ersten Patienten festgelegt und so bereits in Anhang 4-E des Nutzendossiers für Inotersen dargestellt [7].</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse der Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte beruht auf der <i>Full Analysis Set</i> (FAS)-Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhielten und einen Basiswert sowie mindestens einen Wert nach dem Basiswert für die co-primären Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) hatten. Die FAS-Population umfasst dabei 59 der 60 randomisierten Patienten im Placebo-Arm sowie 106 der 113 randomisierten bzw. der 112 behandelten Patienten im Inotersen-Arm.</p> <p>Für die co-primären Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 sowie Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen im klinischen Studienprotokoll der Studie NEURO-TTR präspezifiziert, die die Robustheit der Ergebnisse aus der primären Analyse untermauern konnten. Darunter ist auch die im <i>European Public Assessment Report</i> (EPAR) [13] und im Nutzendossier für Inotersen [7] beschriebene Sensitivitätsanalyse 6 (<i>Multiple Imputation Assuming Jump to Reference</i>, J2R). Diese Sensitivitätsanalyse beruht auf der <i>Safety Set</i>-Population, die alle randomisierten und behandelten Patienten und damit 60 von 60 Patienten im Placebo-Arm sowie 112 von 113 Patienten im Inotersen-Arm einschließt. Die EMA bzw. das <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (CHMP) bewertet diese Sensitivitätsanalyse mit einer höheren Präferenz als die primäre Analyse beruhend auf dem MMRM-Modell. Dabei berücksichtigt die J2R-Sensitivitätsanalyse Effekte durch</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieabbrüche, schließt wie oben bereits erwähnt keinen Patienten von der Analyse aus und basiert auf als angemessen bewerteten Annahmen für den Umgang mit fehlenden Daten [13].</p> <p>Aufgrund der hier beschriebenen Merkmale der J2R-Sensitivitätsanalyse wird diese Analyse als geeignet gesehen, um der Kritik des G-BA an der primären Analyse der Wirksamkeitsendpunkte entgegenzutreten. Nachfolgend sind daher detailliert und ergänzend zum Nutzendossier für Inotersen die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse für die Gesamtwerte der Endpunkte NIS-LL, mNIS+7, Norfolk QoL-DN und SF-36 (PCS und MCS) aufgeführt (Tabelle 6).</p>	

*Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse für die Endpunkte NIS-LL, mNIS+7, Norfolk QoL-DN und SF-36 (PCS und MCS) aus der Studie NEURO-TTR auf Basis der Sensitivitätsanalyse 6 (J2R)*



	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
<b>NIS-LL-Gesamtwert</b>		
Woche 35		
LS Mean (SE)	3,70 (0,710)	1,67 (0,522)
Differenz LS Mean [95% KI]	-2,03 [-3,70; -0,36]	
p-Wert	0,017	
Hedges' g [95% KI]	0,368 [0,052; 0,683]	
Woche 66		
LS Mean (SE)	9,67 (1,007)	4,08 (0,704)
Differenz LS Mean [95% KI]	-5,58 [-7,88; -3,29]	
p-Wert	< 0,001	
Hedges' g [95% KI]	0,738 [0,414; 1,060]	
<b>mNIS+7-Gesamtwert</b>		
Woche 35		
LS Mean (SE)	11,01 (1,947)	3,44 (1,512)
Differenz LS Mean [95% KI]	-7,57 [-12,30; -2,84]	
p-Wert	0,002	
Hedges' g [95% KI]	0,483 [0,164; 0,800]	
Woche 66		
LS Mean (SE)	25,43 (3,225)	10,54 (2,397)
Differenz LS Mean [95% KI]	-14,89 [-22,55; -7,22]	
p-Wert	< 0,001	
Hedges' g [95% KI]	0,590 [0,269; 0,909]	
<b>Norfolk QoL-DN-Gesamtwert</b>		
Woche 35		
LS Mean (SE)	7,15 (2,472)	2,46 (1,770)
Differenz LS Mean [95% KI]	-4,69 [-10,56; 1,18]	
p-Wert	0,116	

Hedges' g [95% KI]	0,250 [-0,067; 0,566]	
<b>Woche 66</b>		
LS Mean (SE)	12,94 (2,840)	4,38 (2,175)
Differenz LS Mean [95% KI]	-8,56 [-15,42; -1,71]	
p-Wert	0,015	
Hedges' g [95% KI]	0,380 [0,061; 0,698]	
<b>SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)</b>		
<b>Woche 35</b>		
LS Mean (SE)	-0,73 (0,789)	0,02 (0,584)
Differenz LS Mean [95% KI]	0,74 [-1,13; 2,62]	
p-Wert	0,436	
Hedges' g [95% KI]	0,122 [-0,192; 0,436]	
<b>Woche 65</b>		
LS Mean (SE)	-3,60 (0,944)	-0,87 (0,671)
Differenz LS Mean [95% KI]	2,72 [0,54; 4,91]	
p-Wert	0,015	
Hedges' g [95% KI]	0,382 [0,064; 0,698]	
<b>SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)</b>		
<b>Woche 35</b>		
LS Mean (SE)	-2,09 (1,047)	0,60 (0,769)
Differenz LS Mean [95% KI]	2,68 [0,20; 5,16]	
p-Wert	0,034	
Hedges' g [95% KI]	0,332 [0,015; 0,648]	
<b>Woche 65</b>		
LS Mean (SE)	-1,67 (1,148)	0,58 (0,798)
Differenz LS Mean [95% KI]	2,25 [-0,38; 4,89]	
p-Wert	0,094	
Hedges' g [95% KI]	0,262 [-0,054; 0,577]	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der LS Mean, die Differenz im LS Mean, das dazugehörige Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurden mittels der Sensitivitätsanalyse 6 (<i>Multiple Imputation Assuming Jump to Reference</i>, J2R) berechnet. Diese Analyse war im Studienprotokoll für die co-primären Endpunkte mNIS+7 und Norfolk QoL-DN (Gesamtwert) präspezifiziert.</p> <p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast (NIS-LL, mNIS+7), eine schlechtere Lebensqualität (Norfolk QoL-DN) oder eine höhere Lebensqualität (SF-36) für den Patienten.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>SE: Standardfehler; LS: <i>Least Square</i>; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Die Ergebnisse der J2R-Sensitivitätsanalyse untermauern wie bereits im EPAR und im Nutzendossier für Inotersen beschrieben die Ergebnisse der primären Analyse. Lediglich für den Norfolk QoL-DN-Gesamtwert ergibt sich für Woche 35 eine qualitative Änderung der statistischen Signifikanz, wobei sich weiterhin eine Tendenz zum Vorteil für Inotersen versus Placebo zeigt. Für Woche 66 erweist sich aber in Übereinstimmung mit der primären Analyse für den Norfolk QoL-DN ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Inotersen. Darüber hinaus zeigen beide patientenrelevanten Endpunkte zur Erhebung neurologischer Einschränkungen wie auch schon in der primären Analyse einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotersen bei Abschluss der Studie.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammen mit der oben beschriebenen Anforderung an den Endpunkterheber ist basierend auf den Merkmalen der hier nochmals näher dargestellten Sensitivitätsanalyse das <b>Verzerrungspotential nicht nur auf Studienebene, sondern auch auf Endpunktebene insgesamt als niedrig einzustufen</b>. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotersen auf Basis der im Dossier dargestellten und in dieser Stellungnahme nochmals näher beschriebenen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte (u.a. NIS-</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LL, mNIS+7, Norfolk QoL-DN, SF-36) ist daher sowohl durch das Design als auch durch die Ergebnisse der Studie NEURO-TTR gegeben.</p>	
<p><b>5. Ergebnisse der Studie NEURO-TTR OLE zur Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit</b></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA für die Extensionsstudie NEURO-TTR OLE ausschließlich Daten zur Sicherheit dar. An dieser Stelle möchte Akcea betonen, dass im Nutzendossier für Inotersen darüber hinaus auch Daten zur Wirksamkeit aus dieser Studie aufgeführt wurden. Diese Ergebnisse, die für diese Stellungnahme ergänzend für einen neuen Datenschnitt bis zu Woche 156 dargestellt werden, unterstreichen dabei sowohl die Langzeitwirksamkeit als auch die Langzeitsicherheit von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Als ergänzende Darstellung zum Nutzendossier für Inotersen werden in dieser Stellungnahme aktuelle Daten der Studie NEURO-TTR OLE mit dem Datenschnitt vom 31.5.2018 dargestellt (Auswertung dieses Datenschnitts ab Oktober 2018; detaillierte Datentabellen befinden sich im Anhang dieser Stellungnahme). Dieser Datenschnitt umfasst Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.5.2018 bis zu 156 Wochen in der Studie NEURO-TTR OLE mit Inotersen behandelt wurden. Eine aktualisierte Darstellung erfolgt hier insbesondere für die Endpunkte mNIS+7 (Tabelle 7 und Abbildung 3), Norfolk QoL-DN (Tabelle 8 und Abbildung 4) und SF-36 (Tabelle 9, Tabelle 10, Abbildung 5) sowie für die Sicherheit (Tabelle 11).</p>	<p><b>Zur Studie NEURO-TTR OLE</b></p> <p>Nach Abschluss der Behandlung in der Studie NEURO-TTR konnten die Patienten an der Open-Label-Extensionsstudie (NEURO-TTR-OLE) teilzunehmen oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. In die Studie NEURO-TTR-OLE wurden 114 Patienten eingeschlossen und alle Patienten erhielten Inotersen. Die mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 310 Tage im Placebo-Inotersen-Arm und 432 Tage im Inotersen-Inotersen-Arm. 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>

Tabelle 7: Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des mNIS+7 – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE

	Placebo-Inotersen (N = 50)	Inotersen-Inotersen (N = 81)
<b>mNIS+7-Gesamtwert – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR</b>		
Basiswert NEURO-TTR		
n (%)	50 (100,0)	81 (100,0)
Mittelwert (SD)	74,41 (40,113)	81,76 (37,972)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 (NEURO-TTR)		
n (%)	50 (100,0)	79 (97,5)
Mittelwert (SD)	23,97 (24,063)	3,02 (15,004)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	47 (94,0)	78 (96,3)
Mittelwert (SD)	29,99 (26,200)	6,00 (17,792)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	34 (68,0)	70 (86,4)
Mittelwert (SD)	30,15 (26,121)	9,31 (16,334)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	22 (44,0)	53 (65,4)
Mittelwert (SD)	34,91 (29,952)	11,47 (18,736)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	19 (38,0)	39 (48,1)
Mittelwert (SD)	33,83 (27,531)	16,77 (22,341)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	14 (28,0)	25 (30,9)
Mittelwert (SD)	39,34 (37,323)	15,33 (24,636)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	5 (10,0)	14 (17,3)
Mittelwert (SD)	47,05 (25,717)	23,57 (34,416)

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>mNIS+7-Gesamtwert – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR OLE</b>			
Basiswert NEURO-TTR OLE			
n (%)	49 (98,0)	80 (98,8)	
Mittelwert (SD)	98,66 (51,123)	85,82 (41,065)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	46 (92,0)	78 (96,3)	
Mittelwert (SD)	6,22 (11,946)	1,82 (13,430)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	34 (68,0)	70 (86,4)	
Mittelwert (SD)	4,99 (17,137)	5,49 (11,366)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	22 (44,0)	53 (65,4)	
Mittelwert (SD)	5,56 (16,764)	7,61 (15,787)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	19 (38,0)	39 (48,1)	
Mittelwert (SD)	5,08 (18,129)	11,18 (20,905)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	14 (28,0)	25 (30,9)	
Mittelwert (SD)	13,47 (18,644)	9,97 (20,956)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	5 (10,0)	14 (17,3)	
Mittelwert (SD)	11,35 (9,946)	15,96 (24,250)	
Dargestellt ist die absolute Veränderung, Datenschnitt der Studie NEURO-TTR OLE vom 31.5.2018.			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten.                      Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.                      N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung</p>		
<p><i>Tabelle 8: Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk QoL-DN – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE</i></p>		
	Placebo-Inotersen (N = 50)	Inotersen-Inotersen (N = 81)
Norfolk QoL-DN-Gesamtwert – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR		
Basiswert NEURO-TTR		
n (%)	50 (100,0)	80 (98,8)
Mittelwert (SD)	49,04 (26,871)	49,27 (26,964)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 66 (NEURO-TTR)		
n (%)	50 (100,0)	78 (96,3)
Mittelwert (SD)	10,44 (21,357)	-0,83 (17,836)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	46 (92,0)	78 (96,3)
Mittelwert (SD)	12,57 (20,591)	0,43 (21,725)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	38 (76,0)	76 (93,8)
Mittelwert (SD)	8,17 (24,388)	1,69 (19,631)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)		
n (%)	22 (44,0)	53 (65,4)
Mittelwert (SD)	16,16 (26,218)	4,10 (20,509)
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)		

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
n (%)	19 (38,0)	41 (50,6)			
Mittelwert (SD)	15,80 (33,435)	3,91 (24,450)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	14 (28,0)	28 (34,6)			
Mittelwert (SD)	13,06 (36,364)	11,71 (22,196)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	6 (12,0)	17 (21,0)			
Mittelwert (SD)	19,50 (47,251)	14,59 (19,430)			
<b>Norfolk QoL-DN-Gesamtwert – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR OLE</b>					
Basiswert NEURO-TTR OLE					
n (%)	49 (98,0)	78 (96,3)			
Mittelwert (SD)	60,12 (31,963)	48,18 (29,161)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	45 (90,0)	76 (93,8)			
Mittelwert (SD)	0,54 (16,626)	0,58 (14,008)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	38 (76,0)	75 (92,6)			
Mittelwert (SD)	-3,78 (16,867)	3,03 (14,827)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	22 (44,0)	53 (65,4)			
Mittelwert (SD)	0,65 (13,048)	3,34 (14,403)			
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)					
n (%)	19 (38,0)	41 (50,6)			
Mittelwert (SD)	2,26 (17,422)	5,22 (21,262)			



Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	14 (28,0)	28 (34,6)	
Mittelwert (SD)	1,50 (12,990)	11,46 (15,064)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	6 (12,0)	17 (21,0)	
Mittelwert (SD)	12,17 (15,471)	14,12 (15,219)	
<p>Dargestellt ist die absolute Veränderung, Datenschnitt der Studie NEURO-TTR OLE vom 31.5.2018.</p> <p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine schlechtere Lebensqualität für den Patienten.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung</p>			
<p><i>Tabelle 9: Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS) – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE</i></p>			
	<b>Placebo-Inotersen (N = 50)</b>	<b>Inotersen-Inotersen (N = 81)</b>	
<b>SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS) – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR</b>			
Basiswert NEURO-TTR			
n (%)	50 (100,0)	80 (98,8)	
Mittelwert (SD)	37,188 (10,2138)	35,364 (8,5357)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 65 (NEURO-TTR)			
n (%)	50 (100,0)	79 (97,5)	
Mittelwert (SD)	-3,705 (8,5946)	0,695 (6,4774)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	46 (92,0)	77 (95,1)	
Mittelwert (SD)	-3,621 (5,7436)	0,071 (7,6799)	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	38 (76,0)	76 (93,8)	
Mittelwert (SD)	-2,977 (6,5773)	0,689 (7,3528)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	23 (46,0)	53 (65,4)	
Mittelwert (SD)	-3,886 (4,7769)	0,868 (7,2984)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	19 (38,0)	41 (50,6)	
Mittelwert (SD)	-4,966 (3,9694)	0,203 (9,8555)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	14 (28)	28 (34,6)	
Mittelwert (SD)	-3,830 (6,1979)	-1,333 (8,9450)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	6 (12,0)	17 (21,0)	
Mittelwert (SD)	-5,622 (10,2396)	-0,884 (6,8713)	
<b>SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS) – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR OLE</b>			
Basiswert NEURO-TTR OLE			
n (%)	48 (96,0)	78 (96,3)	
Mittelwert (SD)	33,415 (10,5014)	35,926 (9,7369)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	44 (88,0)	75 (92,6)	
Mittelwert (SD)	0,340 (6,9662)	-0,338 (6,2884)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)			

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
n (%)	37 (74,0)	75 (92,6)		
Mittelwert (SD)	1,509 (7,5426)	0,040 (6,1325)		
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)				
n (%)	23 (46,0)	53 (65,4)		
Mittelwert (SD)	0,264 (6,1266)	1,500 (6,1220)		
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)				
n (%)	18 (36,0)	40 (49,4)		
Mittelwert (SD)	-1,151 (5,7990)	0,078 (8,8368)		
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)				
n (%)	13 (26,0)	28 (34,6)		
Mittelwert (SD)	0,048 (3,8084)	-2,050 (6,3158)		
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)				
n (%)	6 (12,0)	17 (21,0)		
Mittelwert (SD)	-1,628 (7,5500)	-2,019 (4,6831)		
<p>Dargestellt ist die absolute Veränderung, Datenschnitt der Studie NEURO-TTR OLE vom 31.5.2018.</p> <p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Lebensqualität für den Patienten.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung</p>				
<p><i>Tabelle 10: Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 – Psychische Summenskala (MCS) – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE</i></p>				
	<b>Placebo-Inotersen (N = 50)</b>	<b>Inotersen-Inotersen (N = 81)</b>		
<b>SF-36 – Psychische Summenskala (MCS) – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR</b>				

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<b>Basiswert NEURO-TTR</b>					
n (%)	50 (100,0)		80 (98,8)		
Mittelwert (SD)	50,884 (10,6357)		50,735 (9,0306)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 65 (NEURO-TTR)</b>					
n (%)	50 (100,0)		79 (97,5)		
Mittelwert (SD)	-0,998 (9,3295)		1,243 (7,7889)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	46 (92,0)		77 (95,1)		
Mittelwert (SD)	-2,245 (9,0955)		0,140 (8,5123)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	38 (76,0)		76 (93,8)		
Mittelwert (SD)	-1,044 (9,6557)		0,733 (8,9205)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	23 (46,0)		53 (65,4)		
Mittelwert (SD)	-4,163 (8,8465)		-1,033 (9,7463)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	19 (38,0)		41 (50,6)		
Mittelwert (SD)	-3,210 (8,6680)		0,869 (10,2570)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	14 (28,0)		28 (34,6)		
Mittelwert (SD)	-3,977 (8,9366)		0,332 (10,4290)		
<b>Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)</b>					
n (%)	6 (12,0)		17 (21,0)		
Mittelwert (SD)	-4,087 (11,2151)		-0,299 (8,0047)		

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>SF-36 – Psychische Summenskala (MCS) – Veränderung zum Basiswert der Studie NEURO-TTR OLE</b>			
Basiswert NEURO-TTR OLE			
n (%)	48 (96,0)	78 (96,3)	
Mittelwert (SD)	49,906 (11,5857)	51,997 (9,8579)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 26 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	44 (88,0)	75 (92,6)	
Mittelwert (SD)	0,257 (7,4258)	-0,937 (7,8238)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 52 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	37 (74,0)	75 (92,6)	
Mittelwert (SD)	-0,126 (9,7405)	-0,680 (9,6063)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 78 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	23 (46,0)	53 (65,4)	
Mittelwert (SD)	-1,062 (9,0761)	-3,082 (10,8764)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 104 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	18 (36,0)	40 (49,4)	
Mittelwert (SD)	-0,621 (10,9369)	-1,353 (8,1341)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 130 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	13 (26,0)	28 (34,6)	
Mittelwert (SD)	1,855 (9,1044)	-2,074 (8,9165)	
Veränderung vom Basiswert zu Woche 156 (NEURO-TTR OLE)			
n (%)	6 (12,0)	17 (21,0)	
Mittelwert (SD)	1,367 (9,4771)	-1,649 (9,3759)	
Dargestellt ist die absolute Veränderung, Datenschnitt der Studie NEURO-TTR OLE vom 31.5.2018.			

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Lebensqualität für den Patienten.                      Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.                      N: Patientenzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Full Analysis Set</i>); n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Patienten; %: bezogen auf N; SD: Standardabweichung</p>		
<p><i>Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE</i></p>		
	Placebo-Inotersen (N = 50)	Inotersen-Inotersen (N = 85)
Unerwünschte Ereignisse		
n (%)	49 (98,0)	80 (94,1)
Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen		
n (%)	37 (74,0)	53 (62,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
n (%)	14 (28,0)	33 (38,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen		
n (%)	1 (2,0)	4 (4,7)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
n (%)	4 (8,0)	15 (17,6)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten		
n (%)	0 (0,0)	9 (10,6)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen		
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>Dargestellt sind die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, Datenschnitt der Studie NEURO-TTR OLE vom 31.5.2018.</p>		

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Studie NEURO-TTR OLE sind bis zum Datenschnitt vom 31.5.2018 keine Fälle einer Thrombozytopenie mit einem CTCAE-Grad 4 oder einer Glomerulonephritis aufgetreten. Betrachtet man alle Patienten, die entweder in der Studie NEURO-TTR oder NEURO-TTR OLE mit Inotersen behandelt wurden (N = 162), so ist der Anteil an Patienten mit einer Thrombozytopenie mit einem CTCAE-Grad 4 oder einer Glomerulonephritis von jeweils 2,7% in der Studie NEURO-TTR (je 3 von 112 Patienten) auf 1,9% insgesamt (3 von 162 Patienten) gefallen.</p> <p>Detaillierte Datentabellen: siehe Anhang dieser Stellungnahme.</p> <p>N: Patientenanzahl in der entsprechend definierten Patientenpopulation (<i>Safety Set</i>); n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; %: bezogen auf N</p> <p>Stellt man die Langzeitdaten der Wirksamkeitsendpunkte aus der Studie NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE graphisch dar und projiziert dabei den Verlauf der Messwerte der Placebo-Behandlungsgruppe über das Ende der Studie NEURO-TTR hinaus, kann man folgendes erkennen: Patienten, die von Anfang an mit Inotersen behandelt wurden, zeigen eine langanhaltende Verbesserung der polyneuropathischen Progression (Abbildung 3) und Lebensqualität (Abbildung 4 und Abbildung 5). Diese Verbesserung wird besonders deutlich, wenn man die Werte mit den projizierten Placebo-Werten vergleicht. Patienten, die in der Studie NEURO-TTR Placebo erhalten haben und in der Studie NEURO-TTR OLE auf Inotersen umgestellt wurden, weisen ebenfalls eine anhaltende Verbesserung der polyneuropathischen Progression (Abbildung 3) und Lebensqualität (Abbildung 4) auf. Bei der Betrachtung des SF-36 – PCS sieht man darüber hinaus, dass Patienten, die von Anfang an mit Inotersen behandelt wurden, einen langanhaltenden positiven Effekt auf ihre Lebensqualität erfahren und keine Progression für den dargestellten Zeitraum von mehr als 3 Jahren zeigen (Abbildung 5). Diese Daten demonstrieren auch, dass Patienten von einer im Krankheitsverlauf frühen Behandlung mit Inotersen profitieren, und geben insgesamt einen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Inotersen einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat.</p>	

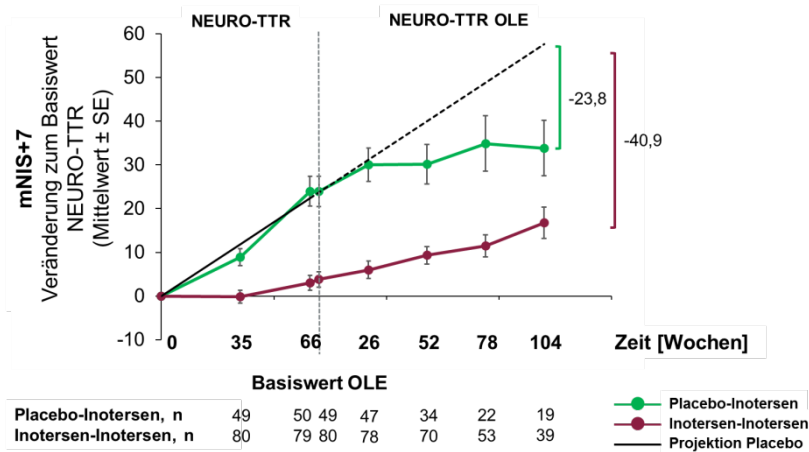


Abbildung 3: Veränderung der neurologischen Einschränkungen anhand des mNIS+7 – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE

Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Symptomlast für den Patienten. Inotersen-Inotersen: Patienten erhielten Inotersen in den Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE; Placebo-Inotersen: Patienten erhielten Placebo in der Studie NEURO-TTR und Inotersen in der Studie NEURO-TTR OLE. Abkürzungen: SE, Standardfehler; OLE: Open Label Extension. Quelle: Nach Brannagan T et al. [14] und basierend auf den hier ergänzend dargestellten Daten und den im Anhang dieser Stellungnahme mit eingereichten Datentabellen zur Studie NEURO-TTR OLE.



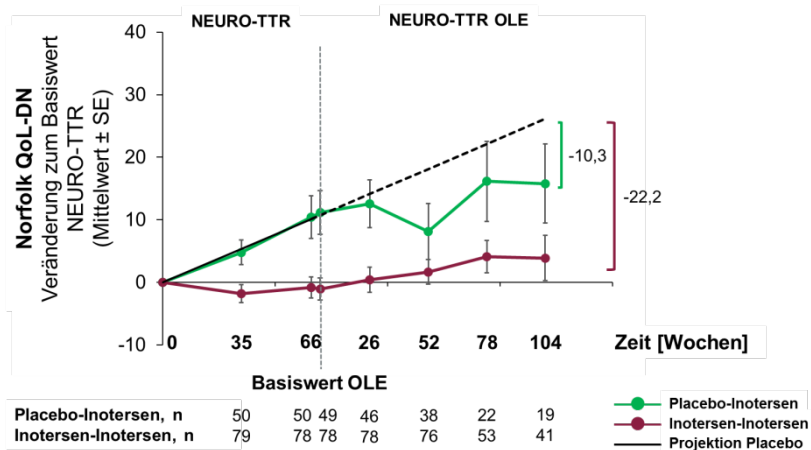


Abbildung 4: Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk QoL-DN – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE

Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine schlechtere Lebensqualität für den Patienten. Inotersen-Inotersen: Patienten erhielten Inotersen in den Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE; Placebo-Inotersen: Patienten erhielten Placebo in der Studie NEURO-TTR und Inotersen in der Studie NEURO-TTR OLE. Abkürzungen: SE, Standardfehler; OLE: Open Label Extension. Quelle: Nach Brannagan T et al. [14] und basierend auf den hier ergänzend dargestellten Daten und den im Anhang dieser Stellungnahme mit eingereichten Datentabellen zur Studie NEURO-TTR OLE.

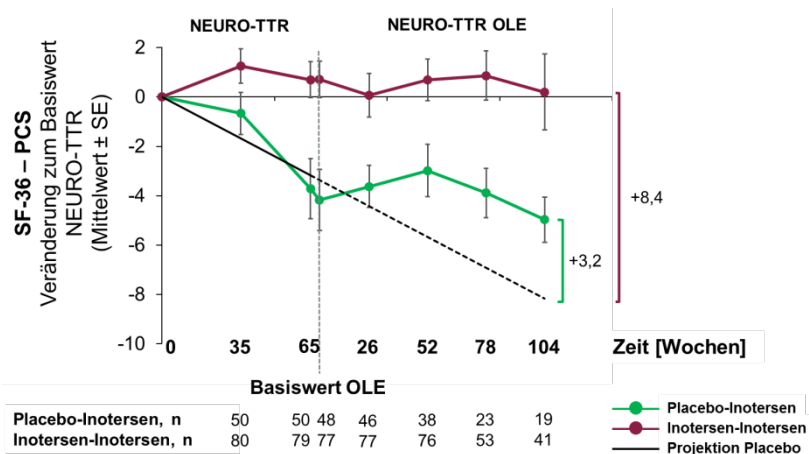


Abbildung 5: Veränderung der Lebensqualität anhand des SF-36 – PCS – Langzeitdaten aus der Studie NEURO-TTR OLE

**Höhere Punktzahlen kennzeichnen eine höhere Lebensqualität für den Patienten. Inotersen-Inotersen: Patienten erhielten Inotersen in den Studien NEURO-TTR und NEURO-TTR OLE; Placebo-Inotersen: Patienten erhielten Placebo in der Studie NEURO-TTR und Inotersen in der Studie NEURO-TTR OLE. Abkürzungen: SE, Standardfehler; OLE: Open Label Extension. Quelle: Nach Brannagan T et al. [14] und basierend auf den hier ergänzend dargestellten Daten und den im Anhang dieser Stellungnahme mit eingereichten Datentabellen zur Studie NEURO-TTR OLE.**

#### Fazit:

Die Langzeitbehandlung mit Inotersen führt zu langanhaltenden Verbesserungen bei der polyneuropathischen Progression und der Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus haben Patienten, die im Zuge der Extensionsstudie NEURO-TTR OLE von Placebo auf Inotersen umgestellt wurden, einen schnell einsetzenden und anhaltenden Nutzen durch die Behandlung mit Inotersen. Diese Daten werden durch die Ergebnisse der Langzeitsicherheit komplementiert, aus der man ableiten kann, dass die langfristige Therapie mit Inotersen nicht zu zusätzlichen Sicherheitsbedenken führt. Dazu kommt, dass diese Daten anzeigen,

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass das Monitoring von Thrombozyten und Niere effektiv greift. Somit untermauern die Daten aus der NEURO-TTR OLE-Studie die <b>Langzeitwirksamkeit und Langzeitsicherheit</b> von Inotersen und damit dessen Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN.</p>	
<p><b>6. Behandlungsmöglichkeiten der hATTR-PN in Deutschland</b></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In seiner Einführung in die Nutzenbewertung beschreibt der G-BA auf Seite 9 Therapieoptionen, die allgemein bei einer hATTR in Frage kommen [10]. 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 Inotersen sind als zugelassene medikamentöse Therapien Tafamidis und Patisiran anzugeben. Akcea bittet daher um eine entsprechende Klarstellung dieses Sachverhalts.</p> <p><u>Begründung:</u></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 [15]. 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>Zusätzlich zu Tafamidis und Inotersen wurde kürzlich auch Patisiran durch die Europäische Kommission zur Behandlung von erwachsenen</p>	<p>Zugelassene Wirkstoffe für das vorliegende Anwendungsgebiet sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung von Inotersen: Tafamidis, Inotersen, Patisiran.</p>

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hATTR-Patienten mit Polyneuropathie in den Stadien 1 oder 2 zugelassen [16-18].</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Medikamentöse Therapien umfassen neben Inotersen die Wirkstoffe Tafamidis für Patienten im Krankheitsstadium 1 sowie Patisiran.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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)
	Im Folgenden werden spezifische Aspekte der Nutzenbewertung kommentiert. Die Seitenzahlen beziehen sich auf die Nutzenbewertung durch den G-BA [10].	
Seite 9, dritter Abschnitt [10]	<p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p>„Als Therapieoptionen bei hATTR kommen eine Lebertransplantation oder eine medikamentöse Therapie in Frage. Eine Lebertransplantation kann bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter, kurzer Krankheitsdauer und einer V30M-Mutation zu einem langsameren Progress führen.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Wie auch in Modul 3 des Nutzendossiers für Inotersen angeführt [19] ist bei der Lebertransplantation als Therapie zur Behandlung der hATTR anzumerken, dass diese Strategie abgesehen von einer Abhängigkeit von verfügbaren Spenderorganen mehreren Limitationen unterliegt, die im Folgenden nochmals aufgelistet werden sollen.</p> <p>Die Spenderleber produziert weiterhin Wildtyp-TTR, welches sich bei Patienten mit einer hATTR-PN an bereits existierende Amyloid-Fibrillen anlagern kann. So schreitet die Erkrankung auch nach einer Lebertransplantation fort, in einigen Fällen kann es zu einer</p>	Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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>beschleunigten Herzerkrankung kommen [20-23]. Generell erzielt eine Transplantation bei jüngeren Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, mit einer Val30Met-Mutation und milderem Symptomen (typischerweise im Stadium 1) bessere Resultate. Dagegen sind Patienten mit einer hATTR-PN im Stadium 2 oft nicht für eine Transplantation geeignet aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters, dem Vorliegen von Herzerkrankungen oder anderen gesundheitlichen Umständen [24, 25]. Insgesamt ist die mit einer Lebertransplantation assoziierte Mortalität bei Patienten mit einer hATTR-PN hoch [26], viele Patienten entwickeln postoperative Infektionen inklusive Septikämien [27] oder zeigen kardiovaskuläre Komplikationen [24]. Des Weiteren führt eine Lebertransplantation nicht immer zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [28]. Aufgrund der hier dargestellten Limitationen und mit der Entwicklung medikamentöser Behandlungen [15] für die hATTR-PN kann die Lebertransplantation mittlerweile als <i>ultima ratio</i> angesehen werden [29].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>„Als Therapieoptionen bei hATTR kommen eine Lebertransplantation oder eine medikamentöse Therapie in Frage. Eine Lebertransplantation kann bei Patienten mit frühem Erkrankungsalter, kurzer Krankheitsdauer und einer V30M-Mutation zu einem langsamerem Progress führen, unterliegt</p>	

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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)
	allerdings mehreren Limitationen und ist zudem oft nicht für Patienten im Stadium 2 geeignet.“	
Seite 9, letzter Abschnitt [10]	<p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u>            „TTR ist ein Trägerprotein für das Retinol-bindende Protein 4 (RBP4), den Hauptträger von Vitamin A (Retinol). Es ist zu erwarten, dass die Verringerung des Plasma-TTR auch zu einer Reduktion des Plasma-Retinolspiegels (bis unter die Normuntergrenze) führt. Um das potentielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu reduzieren, sollten Inotersen-Patienten eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag erhalten.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u>            Wie vom G-BA angedeutet, beruht eine potentielle Verringerung des Plasma-TTR-Spiegels auf dem Wirkmechanismus von Inotersen. Ähnliches gilt dementsprechend auch beispielsweise für den Wirkstoff Patisiran, eine entsprechende Empfehlung findet sich in der Fachinformation [18].</p>	Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.
Seite 37 erster und letzter	<p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u>            „Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation und unter Einschluss von Daten nach Beginn einer alternativen Therapie bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>	Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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)
Absatz [10]	<p>Der Beginn alternativer Therapien war dem Studienprotokoll gemäß nicht vorgesehen. Eine entsprechende Sensitivitätsanalyse wurde daher weder geplant noch durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die in den Hauptanalysen ermittelten Effekte.“</p>	
Seite 52, Zeile 9 [10]	<p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u> „Andere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen mit Inotersen waren [...] Anämie (27,7 %) [...]“</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Wie in Modul 3.4.1 angemerkt [19] kam es zu einem redaktionellen Fehler in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der wahre Wert liegt dem Studienbericht entsprechend bei 13,4 %.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Andere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen mit Inotersen waren [...] Anämie (13,4 %) [...]“</p>	Der korrekte Wert wurde entsprechend im Beschluss aufgeführt.
Seite 52,	<u>Nutzenbewertung G-BA:</u>	Zur <u>Mortalität</u>



Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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)
Zeile 12 [10]	<p>„Es wurde ein Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Inotersenarm ohne Auftreten tödlicher Ereignisse im Kontrollarm beobachtet.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Wie in Modul 4 angemerkt [7] wurde im Zusammenhang mit Todesfällen in der Studie NEURO-TTR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Der mit Inotersen in Verbindung stehende Todesfall ist auf eine Thrombozytopenie und eine dadurch ausgelöste Hirnblutung zurückzuführen. Zu beachten ist, dass dieser Todesfall vor der Einführung eines häufigeren Monitorings für die Thrombozytenzahl aufgetreten ist. Die anderen 4 Todesfälle in der Inotersen-Gruppe waren hingegen durch die natürliche Krankheitsprogression und die mit einer hATTR-PN assoziierten Komplikationen begründet. Neben der 2:1-Randomisierung der Patienten auf Inotersen versus Placebo hatten Patienten der Inotersen-Gruppe durchschnittlich schwerere Kardiomyopathien und einen höheren Grad an autonomen Neuropathien im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dieser Sachverhalt könnte die unterschiedliche Zahl an Todesfällen erklären. Diese Einschätzung kommt auch im EPAR zum Ausdruck [13].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>„Es wurde ein Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle im Inotersenarm ohne Auftreten tödlicher Ereignisse im</p>	<p>Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es verstarben 5 (4,5 %) Patienten im Inotersen- und kein Patient im Kontrollarm. Ungeachtet dessen, dass eine 2:1 Randomisierung in der Studie durchgeführt wurde und somit doppelt so viele Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, liegt ein numerisches Ungleichgewicht hinsichtlich der Todesfälle zuungunsten von Inotersen vor. Bei diesen 5 Todesfällen kann der Tod laut pharmazeutischen Unternehmers auf folgende Ursachen zurückgeführt werden: zwei Patienten verstarben an einer Kachexie, ein Patient an einer Darmperforation, ein Patient aufgrund einer Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen und ein Patient an einem Herztod infolge einer Kardiomyopathie. Hinsichtlich des Risikos einer Thrombozytopenie, wurde gemäß pharmazeutischen Unternehmers während der Studie der <i>Risk Management Plan</i> entsprechend angepasst, sodass in der Studie aller zwei Wochen ein Thrombozytenmonitoring stattfinden musste. Das Monitoring und eine etwaige Anpassung der Dosierung von Inotersen ist auch der aktuellen Fachinformation von Inotersen zu entnehmen. Kachexie und Kardiomyopathie sind schwerwiegende Folgen der Grunderkrankung hATTR-Amyloidose und sind nicht direkt mit der Gabe von Inotersen in Verbindung zu bringen.</p> <p>Auch in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE traten weitere Todesfälle unter Inotersen auf (5 Todesfälle (5,9 %) bis zum</p>

Stellungnehmer: Akcea Therapeutics 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)
	Kontrollarm beobachtet. Dies lässt sich aber zumindest in Teilen durch die 2:1-Randomisierung der Patienten auf Inotersen versus Placebo sowie auf eine Imbalance bei Einschluss der Patienten bezogen auf die Krankheitsschwere erklären. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde nicht festgestellt, und nur ein Todesfall wurde als in Zusammenhang mit der Behandlung stehend beurteilt.“	Datenschnitt vom 15. September 2017 und 9 Todesfälle (10,6 %) bis zum 31. Mai 2018 <sup>15</sup> ).  Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können.

<sup>15</sup> siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, Seite 44.

## 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](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. Bril V (1999): NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *European neurology*; 41 Suppl 1:8-13.
4. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017): Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*; 55(3):323-32.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 Meglumine. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Tafamidis Meglumine – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025\\_Tafamidis%20Meglumine\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumine_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).
7. Akcea Therapeutics Germany GmbH (2018): Inotersen (Tegsedi®) - Akcea Therapeutics Germany GmbH - Modul 4 A - Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2639/2018-09-27\\_Modul4A\\_Inotersen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2639/2018-09-27_Modul4A_Inotersen.pdf).
8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. (2016): Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*; 23(4):209-13.
9. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. (2017): Assessing mNIS+7lonis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle & nerve*; 56(5):901-11.
10. 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: Inotersen. [Zugriff: 02.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf).
11. Maruish ME, (Ed.) (2011): Determining Important Differences in Scores. In: User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed). Lincoln (RI): QualityMetric Incorporated; 169-77.
12. Optum Patient Insights. [VERTRAULICH]. 2019.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi. [Zugriff: 07.08.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004782/WC500253277.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004782/WC500253277.pdf).
14. Brannagan T, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. (2018): Long-Term Update from the Open-Label Extension of the NEURO-TTR Study

- in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. [Zugriff: 21.01.2019]. URL: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper116995.html>.
15. 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.
  16. Europäische Kommission (2018): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec\\_142201\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf).
  17. 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](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/anx_142201_de.pdf).
  18. 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>.
  19. Akcea Therapeutics Germany GmbH (2018): Inotersen (Tegsedi®) - Akcea Therapeutics Germany GmbH - Modul 3 A - Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2637/2018-09-27\\_Modul3A\\_Inotersen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2637/2018-09-27_Modul3A_Inotersen.pdf).
  20. Liepnieks JJ, Benson MD (2007): Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*; 14(4):277-82.
  21. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD (2010): Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*; 75(4):324-7.
  22. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, et al. (2000): Cardiac Amyloid in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy Consists of Abundant Wild-Type Transthyretin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 274(3):702-6.
  23. Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei YI, Koyama J, et al. (2007): Progressive Wild-Type Transthyretin Deposition after Liver Transplantation Preferentially Occurs onto Myocardium in FAP Patients. *American Journal of Transplantation*; 7(1):235-42.
  24. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G, on behalf of reporting members of the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (2004): Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation*; 77(1):64-71.
  25. Stangou AJ, Hawkins PN (2004): Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 17(5):615-20.
  26. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
  27. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, et al. (2000): The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*; 123(7):1495-504.

28. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
29. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama MS (2014): Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 14(12):1437-51.

## 5.2 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Inotersen ( <i>Tegsedl</i> <sup>®</sup> )
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Patisiran (ONPATTRO <sup>®</sup> ) 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 der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Inotersen (<i>Tegsed<sup>®</sup></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 (1) und bezieht sich auf das Nutzendossier, das von Akcea Therapeutics Germany (im Folgenden als Akcea bezeichnet) beim G-BA eingereicht wurde. Inotersen ist seit dem 01.10.2018 in Deutschland verfügbar und indiziert „zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR)“ (2). Damit überschneidet sich das Anwendungsgebiet von Inotersen mit jenem des Arzneimittels Patisiran (ONPATTRO<sup>®</sup>) „zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ (3). Patisiran ist ebenfalls seit dem 01.10.2018 in Deutschland verfügbar, weshalb auch die Firma Alnylam Germany GmbH (im Folgenden Alnylam genannt) zum 01.10.2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht hat. Somit hat der G-BA am 02.01.2019 für beide Produkte eine Nutzenbewertung veröffentlicht (1, 4). Alnylam nimmt daher Stellung zur Nutzenbewertung von Inotersen, um Akcea bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation beizupflichten.</p> <p>Da sich das Anwendungsgebiet beider Arzneimittel überschneidet, möchte Alnylam zudem zu der von Akcea ermittelten Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation beider Arzneimittel Stellung beziehen.</p> <p><u>Position Alnylam:</u></p> <p>Die hATTR-Amyloidose, welche die grundlegende Erkrankung zum</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einsatz beider Arzneimittel darstellt, ist eine rasch progrediente und unbehandelt letztlich tödlich verlaufende Erkrankung, bei der die Ablagerungen von fehlgefaltetem Transthyretin zu sensorischen, motorischen, autonomen, gastrointestinalen sowie kardialen Beschwerden führen (5-8). Die Symptomatik der Erkrankung ist somit sowohl komplex als auch multisystemisch, wodurch die Erfassung und Bewertung der krankheitsbedingten Beschwerden große Herausforderungen im Praxisalltag darstellen (8, 9).</p> <p>Die krankheitsbedingt schwerwiegende Symptomatik führt wiederum zu massiven Einschnitten in der Lebensqualität und Autonomie der Patienten (8, 10-12). Vor dem 01.10.2018 waren die therapeutischen Optionen zur Behandlung von hATTR-Amyloidosepatienten sehr limitiert. Als medikamentöse Therapieoption war lediglich der Tetramer-Stabilisator Tafamidis Meglumine zugelassen, welcher gemäß Zulassung nur zur Behandlung der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie in Stadium 1 angewendet wird (13). Das Arzneimittel kann das Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht effektiv aufhalten, sondern lediglich verzögern, was auch durch den Zusatz zum Anwendungsgebiet <i>„um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“</i> deutlich wird (13). Weiterhin können sich die Patienten einer orthotopen Lebertransplantation unterziehen, wobei dieser intensive chirurgische Eingriff jedoch von Faktoren wie Verfügbarkeit eines Spenderorgans, Genotyp der Mutation sowie frühere Krankheitsmanifestation bzw. geringere Krankheitssymptomatik abhängt (8).</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. 450 bis 1180) 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. Anhand des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten<sup>16</sup> ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)<sup>17</sup> 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>

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher pflichtet Alnylam der Firma Akcea bei, dass wie in Modul 3 des Nutzendossiers von Inotersen dargestellt (14) aufgrund der schwerwiegenden sowie massiv belastenden Symptomatik bei gleichzeitiger Limitation an effektiven Behandlungsoptionen in der Indikation ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht.</p> <p>Die von Akcea hergeleitete Patientenanzahl in der GKV-Zielpopulation liegt gemäß der Bewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei 454 bis 1182 Fällen, die Herleitung betrachtet das IQWiG als größtenteils nachvollziehbar (14, 15). Transthyretin-Amyloidoseexperten der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. schätzen die Fallzahl der Transthyretin-Amyloidose für Deutschland und Österreich zusammen jedoch auf 350 bis 400 Fälle (8). Ca. 75 % dieser Patienten weisen eine Polyneuropathie auf, was etwa 260 bis 300 Patienten entspricht (8). Von denen wiederum leiden ca. 70 % unter einer Polyneuropathie der Stadien 1 (ca. 45 %) oder 2 (ca. 25 %) (8), was in Deutschland und Österreich zusammen etwa einer Patientenanzahl von 180 bis 210 Patienten entspricht. In der Publikation des <i>European Network for TTR-FAP</i>, einer europäischen Expertenorganisation für Transthyretin-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie, wird die Fallzahl zur hATTR-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie für Deutschland auf lediglich etwa 120 Fälle geschätzt (16).</p> <p>Daher vertritt Alnylam die Ansicht, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Inotersen und Patisiran geringer ist als die von Akcea hergeleitete.</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>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. 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: Inotersen 2019 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf)].
2. Akcea Therapeutics UK Ltd. Fachinformation Tegsed<sup>®</sup> 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. September 2018.
3. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATTRO<sup>®</sup> 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
4. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf)].
5. 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.
6. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Archives of cardiovascular diseases. 2013;106(10):528-40.
7. 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.
8. Deutsche Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich 2018 [
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel<sup>®</sup> 20 mg Weichkapseln. August 2018.
14. Akcea Therapeutics Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inotersen. Modul 3A. Oktober 2018.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Inotersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2018 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2643/2018-10-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2643/2018-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Inotersen-D-381.pdf)].
16. 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.

### 5.3 Stellungnahme Professor Kristen

Datum	15.01.2019
Stellungnahme zu	Inotersen/Tegsedi®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Arnt V. Kristen Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie Amyloidosezentrum Universitätsklinik Heidelberg Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Arnt.Kristen@med.uni-heidelberg.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kristen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine selten systemische Erkrankung, die durch eine Punktmutation im Transthyretinogen ausgelöst wird. Typischerweise liegt eine Manifestation als sensomotorisch-autonomen Polyneuropathie und/oder Kardiomyopathie vor [1-4].</p> <p>Durch die Zulassung von Inotersen (Tegsedi®) ist das therapeutische Spektrum für den behandelnden Arzt seit Oktober 2018 deutlich erweitert worden. Es können nun Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kausal behandelt werden, für die zuvor keine bzw. nur eine off-label Behandlung zur Verfügung gestanden hat.</p> <p>Die wachsenden Erfahrungen mit der seit Anfang der 90er Jahre angewendeten orthotopen Lebertransplantation zeigten, dass vor allem Patienten mit Val30Met Mutation, Krankheitsmanifestation im jungen Alter und geringer Krankheitsmanifestation von diesem Eingriff profitieren [7]. Die Zulassung der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Tafamidis ist seit 2011 ebenfalls nur auf eine leichte Polyneuropathie (Stadium 1) beschränkt [6].</p> <p>In der klinischen Routine zeigt sich, dass ein gewisser Anteil der Patienten trotz einer Therapie mit Tafamidis eine Krankheitsprogression von Stadium 1 in das Stadium 2 der Erkrankung zeigen. Die Weiterbehandlung mit Tafamidis ist in dieser Situation nicht durch die Zulassung abgedeckt. Auch wenn Tafamidis insgesamt ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweist, kommt es dennoch bei einigen Patienten zu Nebenwirkungen, wie z. B. gastrointestinale Beschwerden. In diesen Situationen ist die Erweiterung der therapeutischen Optionen durch den behandelnden Arzt besonders zu befürworten.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen 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 nicht quantifizierbar ein.</p>

Stellungnehmer: Prof. Kristen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Tegsedi® steht nun Die weitgehend positive Nutzenbewertung für das Medikament Inotersen ist aus Sicht der behandelnden Ärzte daher sehr zu befürworten,	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kristen

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 Professor Schulte-Mattler

Datum	<< 23.Januar.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Inotersen/Tegsedi>>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Wilhelm Schulte-Mattler Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg Universitätsstraße 84 93053 Regensburg



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: W. Schulte-Mattler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Neurologe und klinischer Neurophysiologe, der seit über 30 Jahren Patienten mit Polyneuropathien betreut und aktiv Methodenforschung betrieben hat und betreibt, kann ich die Bewertung des G-BA, nach welcher der „mNIS+7“-Score nicht patientenrelevant sei, nicht nachvollziehen. Jene Bewertung stützt sich zusammengefasst darauf, dass die Daten, die in den mNIS+7 eingehen „auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung)“ beruhen. Diese Begründung mag in Zusammenhang mit Erkrankungen, deren Beschwerden vornehmlich subjektiv sind, z.B. primäre Kopfschmerzerkrankungen oder psychiatrische Erkrankungen, sinnvoll sein.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: W. Schulte-Mattler

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:</p> <p>Die Bewertung des G-BA, nach welcher der „mNIS+7“-Score nicht patientenrelevant sei, ist aus meiner Sicht in sehr hohem Maße unzutreffend:</p> <p>Bei Erkrankungen die auch oder vornehmlich objektivierbare unerwünschte Folgen für die Betroffenen haben, kann nicht gelten, dass objektive Befunde nicht relevant sind, wenn sie vom Patienten nicht bemerkt werden (aus der Nutzenbewertung des G-BA: „Ob und inwieweit Patienten mögliche Einschränkungen der Nerven-/Reizweiterleitung als relevant ansehen, ist unklar.“). Als Beispiel sei der systolische Blutdruck genannt. Sattsam bekannt ist, dass auch eine kräftige Erhöhung dieses Wertes von Betroffenen nicht bemerkt wird, langfristig aber zu einer erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung führt. Kurzfristig wird die Wirkung einer antihypertensiven Therapie freilich nicht bemerkt (G-BA: „Ob und inwieweit Patienten diese Veränderungen des Blutdrucks als relevant ansehen, ist unklar“). Sie deswegen als „nicht patientenrelevant“ einzustufen, würde zahllose Menschenleben verkürzen.</p> <p>Für ein wesentliches Symptom der die hier in Rede stehende Erkrankung, nämlich die durch den fortschreitenden Nervenzerfall verursachte fortschreitende Muskelschwäche, gibt es ein Analogon,</p>	<p><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: W. Schulte-Mattler

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>das nicht so weit weg erscheint wie der arterielle Hypertonus, nämlich die amyotrophe Lateralsklerose. Diese führt genauso wie die hATTR zu fortschreitenden neurogenen Paresen, die schließlich zum Tode führen (der übrigens stets durch eine „Fremdbeurteilung“ festgestellt wird). Die ALS illustriert, dass Messungen der „Nerven-/Reizweiterleitung“ einen Befall von Muskeln zeigen können, bevor dieser vom Betroffenen bemerkt wird[1]. Der Nutzen eines Medikaments, das den Nervenzerfall zu diesem Zeitpunkt wesentlich verlangsamen oder gar stoppen könnte, wäre zwar gewaltig, aber von Betroffenen nicht zu bemerken. So liegt aus meiner Sicht der Wert der in der NEURO-TTR Studie verwendeten mNIS+7-Skala gerade darin, dass sie Funktionen objektiv („Fremdbeurteilung“) erfassen kann, bevor ihr Verlust vom Betroffenen bemerkt wird. Dann nämlich wäre der Verlust weitgehend unwiederbringlich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung des mNIS+7 als patientenrelevant und Aufnahme der mNIS+7 Daten in die zusammenfassende Tabelle 23.</p>	<p>Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p>

Stellungnehmer: W. Schulte-Mattler

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

## **Literaturverzeichnis**

[1] Neuwirth C, Barkhaus PE, Burkhardt C, Castro J, Czell D, Carvalho Md et al. Motor Unit Number Index (MUNIX) detects motor neuron loss in pre-symptomatic muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Clin Neurophysiol 2017;128(3):495–500.

## 5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Inotersen (Tegsedi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2019 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Inotersen von Akcea Therapeutics 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><b>Inotersen</b> ist zugelassen zur Behandlung der Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR). 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 10 Jahren zum Tod.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA basierte auf der zulassungsbegründenden, randomisierten, placebo-kontrollierten, verblindeten Studie. Der G-BA stellte dabei positive Effekte im Bereich der Lebensqualität und negative Effekte bei Abbrüchen wegen UE fest. Aus den Daten zur Gehfähigkeit konnten nach Aussagen des G-BA keine validen Schlussfolgerungen gezogen werden. Andere Endpunkte, die die Veränderung der polyneuropathischen Symptome abbildeten, wurden vom G-BA als</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht patientenrelevant ausgeschlossen (z. B. Neuropathy Impairment Score). Die Bewertung des Herstellers sah auf Grundlage der ihm vorliegenden Daten einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen</b></p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Studie NEURO-TTR ausgeschlossen hat. So hat die G-BA-Geschäftsstelle den zulassungsbegründenden <b>primären Endpunkt der Studie, die polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)</b> aus der Nutzenbewertung <b>ausgeschlossen</b>, 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 Inotersen zeigt [1]. Nach Auffassung des vfa sind die so erzielten therapeutischen Vorteile als „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV und damit <b>als patientenrelevanter Nutzen zu werten</b>.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Aus-</p>	<p><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maßes 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>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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 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>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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/tegsedi-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/tegsedi-epar-summary-public_en.pdf)

## 5.6 Stellungnahme Professor Schmidt

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

## 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 bestätigen. Im THAOS-Register konnten bis zum 31.12.2018 insgesamt 4592 Patienten aus 22 Ländern erfasst werden.</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>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 stabilem Verlauf ist jetzt 6 Jahre auf der Warteliste zur Lebertransplantation im inaktiven Status.</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>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> <p>Zusammengefasst, Patisiran und Inotersen scheinen den Krankheitsverlauf der ATTR-Amyloidose aufzuhalten und in</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)
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).	In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen 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 nicht quantifizierbar ein.



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schmidt

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: <b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz der Endpunkte der NIS-Systeme: Seite 18</b></p> <p><b>„Zusammenfassend berücksichtigt der mNIS+7 Parameter, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden.“: Seite 20</b></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 patientenrelevante Dysfunktion jenseits der reinen „Nervenleitgeschwindigkeit etc.“ mitzuerfassen.</i></p>	<p>Zur <i>Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: Prof. Schmidt

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>Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p>

Stellungnehmer: Prof. Schmidt

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)
		Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.
	<p>Anmerkung: <b>Klinische Relevanz der Ergebnisse zur Lebensqualität: Seite 50 und Seite 51</b></p> <p><b>„Die Effekte liegen jedoch basierend auf Hedges‘ g unterhalb der Relevanzschwelle von 0,2 und sind damit klinisch nicht relevant.“</b></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 erfolgreich eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Dieser Endpunkt geht auch mit deutlichen Verbesserungen in der Lebensqualität der Patienten einher. Jeder Patient, den ich betreue 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>Zur <u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.</p> <p>Für den Norfolk-QoL-DN und der körperlichen Summenskala des SF-36 können jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen abgeleitet werden, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges‘ g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Dies gilt auch für fast alle Domänen des SF-36, außer für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit; für diese zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Inotersen. Es ist dabei zu beachten, dass sich bei dem patientenberichteten Endpunkt Lebensqualität eine Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Überschätzung der Effekte ergibt. Dies resultiert zum einen durch die vom ITT<sup>18</sup>-Prinzip abweichende Datenauswertung (FAS-Population<sup>2</sup>) und zum anderen durch das Risiko einer möglichen Aufhebung der Verblindung aufgrund eines</p>

<sup>18</sup> ITT-Population (intention to treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Stellungnehmer: Prof. Schmidt

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>unerwünschten Ereignisses (Reaktionen an der Injektionsstelle), welches ausschließlich unter Inotersen bestand.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität ergeben sich zwar Vorteile unter Inotersen, jedoch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Überschätzung dieser Effekte. Insgesamt liegt damit ein Zusatznutzen für Inotersen für diesen Endpunkt vor, welcher aber nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
	<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>

Stellungnehmer: Prof. Schmidt

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:  <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>  Vorgeschlagene Änderung:	Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

## 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](http://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](http://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.



## 5.7 Stellungnahme der BPI

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Inotersen/Tegsedi®
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><b>NIS-LL zur Bewertung des Zusatznutzens heranziehen</b></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 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><i>Zur Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</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>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 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>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

## 5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2019
Stellungnahme zu	Inotersen (Tegsedi®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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 19 f., Zeile 43 ff. & Seite 21, Zeile 14 ff.	<p>Anmerkung: Validität der NIS-Systeme in der Polyneuropathische Symptomatik:</p> <p>G-BA Bewertung Seite 19 f.: „Der mNIS+7 ist eine modifizierte Version des NIS+7, der wiederum eine erweiterte Version des NIS ist. Die Modifizierung beruht auf einer retrospektiven Auswertung von Daten von 97 unbehandelten hATTR-Patienten [15]. Dabei ergaben sich Mängel des NIS+7 hinsichtlich der validen Erfassung von Empfindungsstörungen, autonomen Dysfunktionen und neurophysiologischen Testabweichungen, aufgrund derer eine Modifizierung des NIS+7 vorgeschlagen wurde. Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Es liegen keine Informationen zur Test-Retest-, Interrater-Reliabilität, Korrelation mit anderen Instrumenten oder auch Änderungssensitivität vor. Auch für die dem mNIS+7 zugrunde liegenden Skalen (NIS und NIS+7) wurden keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt“.</p> <p>G-BA Bewertung Seite 21: „Auch wenn Informationen zu einer abschließenden Beurteilung der Validität der NIS-Systeme fehlen, muss von einer mangelnden Validität des NIS+7 ausgegangen werden. Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen in den NIS-Systemen NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</p>	<p>Zur <i>Polyneuropathischen Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>Als Co-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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.</p> <p>In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: Pfizer

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 Argumentation des G-BA bezüglich der Validität der NIS-Systeme bezieht sich ausschließlich auf die Endpunkte mNIS+7, NIS und NIS+7. Die Validität des NIS-LL wird nicht diskutiert, obwohl dieser Endpunkt auch von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde.</p> <p>Diese Einschätzung widerspricht der Entscheidung des G-BA in dem Verfahren zu Tafamidis-Meglumin, in dem der Endpunkt „Neurologische Einschränkungen“, gemessen anhand der NIS-LL-Skala für die Population der Patienten mit einer hATTR-PN, als valider Endpunkt anerkannt wurde (1).</p> <p>Der NIS-LL enthält eine Auswahl von Tests des NIS, die ausschließlich die unteren Extremitäten betreffen. Er misst die neurologische Funktionalität in den unteren Extremitäten anhand von 3 Subskalen: verminderte Muskelkraft, Reflexausfälle, Empfindungsstörungen. Aufgrund des Verlaufs der Erkrankung mit beginnender Symptomatik in den unteren Extremitäten ist der NIS-LL zur Progressionserfassung der ATTR-PN besonders gut geeignet.</p> <p>Zum Nachweis der Korrelation zwischen dem NIS-LL und dem Fortschreiten der Erkrankung und damit der Schwere der Polyneuropathie in der Indikation TTR-FAP liegt eine Validierungsstudie vor (2). Auf Basis dieser Studie erkannte das</p>	<p>Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.</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 346,32 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 sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.</p>



Stellungnehmer: Pfizer

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)
	IQWiG die Validität der NIS-LL in der ATTR-CM Symptomatik an, insbesondere unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Instrumenten für die Untersuchung von Arzneimitteln für seltene Leiden (3)	Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.
21, Zeile 12 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz der NIS-Systeme in der Polyneuropathischen Symptomatik:</p> <p>G-BA Bewertung Seite 21: „Zusammenfassend handelt es sich bei den NIS-Systemen um kombinierte Endpunkte mit nicht patientenrelevanten Komponenten basierend auf einer Untersuchung durch klinisches Personal (Fremdbeurteilung). [...] Vor diesem Hintergrund werden die Veränderungen in den NIS-Systemen NIS, NIS-LL, NIS+7, +7 und m+7 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</p> <p>Diese Einschätzung widerspricht der Entscheidung des G-BA in dem Verfahren zu Tafamidis-Meglumin, in dem die neurologische Beeinträchtigung, gemessen mit der NIS-LL-Skala, für die Ableitung des Zusatznutzens als geeignet angesehen wurde (1). In seiner Bewertung stufte das IQWiG eine Responderauswertung des NIS-</p>	Siehe Ausführungen zum vorherigen Kommentar.

Stellungnehmer: Pfizer

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)
	LL als patientenrelevanten Endpunkt ein, wobei eine Response als ein Anstieg von weniger als 2 Punkten auf der NIS-LL (entweder keine Veränderung der neurologischen Befunde oder eine Änderung um 1 Punkt) definiert war (3).	

## 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 23.01.2019.
2. Coelho TV, A.; Vinik, E. J.; Tripp, T.; Packman, J.; Grogan, D. R. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*. 2017;55(3): 323-32.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 23.01.2018.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Inotersen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Februar 2019

von 16.02 Uhr bis 16.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Becker  
Herr Dr. Jiresch  
Herr Dr. O'Dea  
Herr Dr. Zeitler

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AInylam Germany GmbH:**

Frau Dr. Baumann  
Frau Dr. Schönhart

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

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Heinze  
Herr Dr. Lüke

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

Herr Prof. Dr. Kristen

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Regensburg:**

Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 16.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Tegsedi zur Behandlung von Polyneuropathien der Stadien 1 und 2 bei erwachsenen Patienten mit hATTR. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Januar dieses Jahres, die deshalb vom G-BA gemacht wurde, weil wir es mit einem Orphan zu tun haben.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft oder Bank nennen.

Wir müssen zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Akcea Therapeutics Germany GmbH begrüße ich Frau Dr. Becker, Herrn Dr. Jiresch, Herrn Dr. O'Dea und Herrn Dr. Zeitler, für Alnylam Germany GmbH Frau Dr. Baumann und Frau Dr. Schönhart, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für Pfizer Herrn Dr. Heinze und Herrn Dr. Lücke, für die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e. V. Herrn Professor Dr. Kristen, vom Universitätsklinikum Münster Herrn Professor Dr. Schmidt, vom Universitätsklinikum Regensburg Herrn Professor Dr. Schulte-Mattler sowie für den Verband forscher Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir die Anwesenheit so feststellen.

Ich gebe gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Mir wäre daran gelegen, wenn wir uns im weiteren Verlauf über folgende Fragestellungen unterhalten können: Welche positiven und negativen Effekte durch Inotersen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis – das richtet sich an die Praktiker – beobachtet? Gibt es Hinweise auf vermehrte Therapieabbrüche wegen UE oder Thrombozytopenien unter Inotersen? In der Studie gab es ein Ungleichgewicht hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle – wir hatten 5 im Inotersen-Arm vs. 0 im Placebo-Arm –: Gibt es irgendwelche Begründungsmuster? Am einfachsten wäre es natürlich, wenn die Todesfälle auf die Gabe des hier in Rede stehenden Wirkstoffs zurückzuführen wären. Aber so trivial wird es wohl nicht sein. Jedenfalls werden wir darüber diskutieren müssen. Dann würde mich interessieren: Wie wird aus Sicht der klinischen Experten die Patientenrelevanz des Fragebogens mNIS+7 und der Subkomponenten NIS-LL eingeschätzt? Inwieweit sind Blutdruck, Empfindungsstörungen der Nerven bzw. Reizweiterleitung im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant? Das wird auf alle Fälle in den Fragen nachher kommen.

Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Jiresch.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bitte erlauben Sie mir, zunächst die Delegation von Akcea Ihnen kurz vorzustellen. Zu meiner Linken sitzt Herr Louis O'Dea; Chief Medical Officer und oberster internationaler Medizinverantwortlicher von Akcea weltweit, er kann einen globalen Überblick über Studien etc. einbringen. Herr Dr. Stefan Zeitler ist Medizinischer Direktor für Akcea Deutschland und wird mit Sicherheit einige Fragen beantworten. Frau Dr. Verena Becker arbeitet im Auftrag von Akcea für die Agentur Ecker + Ecker in Hamburg und ist Hauptautorin des Nutzendossiers zu Inotersen, das Ihnen vorliegt. Mein Name ist Michael Jiresch, ich bin als Geschäftsführer für Akcea Deutschland gesamtverantwortlich und darf auf Akcea-Seite diese Verhandlung leiten.

Die Erbkrankheit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie verläuft nach der ersten Diagnose innerhalb 3 bis 15 Jahren tödlich. Innerhalb dieser kurzen Restlebenszeit leiden die Patienten unter zunehmenden Behinderungen und werden früher oder später zum Pflegefall. Inotersen blockiert die

Ablesung des defekten Gens und damit die Produktion des krankmachenden Proteins Transthyretin. Zur vorläufigen Nutzenbewertung hat Akcea folgende Anpassungsvorschläge eingebracht, die wir heute gerne mit Ihnen diskutieren möchten.

Erstens. Den mNIS+7-Wert sieht Akcea als patientenrelevant und als klinisch relevant an. Dies gilt auch für den Endpunkt NIS-Lower-Limbs oder NIS-LL, der früher bereits vom G-BA in der Nutzenbewertung für Tafamidis als relevant anerkannt wurde. Details dazu diskutieren wir gerne im Folgenden.

Zweitens. Die gezeigte signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Placebo sehen wir ebenfalls als klinisch relevant an, da es sich um eine tödlich verlaufende Erkrankung handelt.

Drittens. Alle eingereichten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die positiven Ergebnisse aus dieser randomisierten Doppelblindstudie robust nachweisbar und quantifizierbar sind, was für Orphan Drugs eine Besonderheit ist.

Viertens. Die letzten Daten aus der laufenden offenen Extensionsstudie zeigen schon heute eine über drei Jahre anhaltende Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie. Auch das ist eine für Orphan Drugs außergewöhnlich umfassende Datenlage.

Fünftens. Die Fertigspritze mit nur 1,5 ml Tegsedi können Patienten einfach selbst subkutan zu Hause applizieren.

Zu den eben erwähnten Punkten der Lebensqualität und Bedeutung der Open-Label-Extension-Daten würde ich gerne, wenn Sie, Herr Professor Hecken, erlauben, Herrn Professor Schmidt von der Universität Münster bitten, die klinische Relevanz aus eigener reichhaltiger Therapieerfahrung zu kommentieren. – Wäre es okay, wenn ich das Wort an Professor Schmidt weitergebe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Überhaupt kein Problem. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Lieber Herr Hecken! Liebe Kolleginnen und Kollegen! Ich bin jetzt seit über 30 Jahren berufstätig. 1990 habe ich den ersten Patienten mit hATTR-Amyloidose mitbetreut und damals erstmalig in Deutschland die Indikation zur Lebertransplantation gestellt, weil das die praktizierte Gentherapie dieser infausten systemischen Amyloidoseerkrankung bisher gewesen ist. Wir haben auch 1996 diese Therapie in Hannover noch als Domino-Lebertransplantation erstmalig im deutschsprachigen Raum etabliert. Ich bin seit 15 Jahren im Vorstand der Deutschen Amyloid-Gesellschaft und kann nur bestätigen, dass es doch ein sehr breites Krankheitsbild ist, mit unterschiedlichen Schwerpunkten, unterschiedlichen Mutationen in diesen jeweiligen Genen. Daher war es sehr schwierig, zwischenzeitlich weltweit überhaupt ein Register aufzubauen, wo wir zusammen mit Professor Kristen, der neben mir sitzt, Stand Ende letzten Jahres bei fast 4.600 Patienten aus 22 Ländern zumindest epidemiologisch versuchen nachzuvollziehen, wie sich das entwickelt. Ich habe die Möglichkeit gehabt, erstmals 2005 mit Tafamidis durch Phase-II-Studien in Berührung zu kommen, später Phase-III-Studien. Wir haben nach der Platzierung dieses Präparats 2012 nach Zulassung von Tafamidis erstmalig mit Patisiran als siRNA, und später, 2014, mit Antisense, das hier diskutiert wird, mit Inotersen gearbeitet. Wir haben zwischenzeitlich weit über 30 Patienten rekrutiert. Zurzeit laufen insgesamt noch 25 Patienten in unserem Zentrum. Wir sind damit das Zentrum, das am längsten Erfahrung im deutschsprachigen Raum hat.

Ich möchte darauf hinweisen, dass die Lebertransplantation bis zur Einführung der neuen Klasse dieser beiden neuen Präparate die Therapie der Wahl ist. Wir arbeiten gerade an den Leitlinien. Für uns ist es derzeitig ganz klar, dass die Lebertransplantation nur noch für diejenigen verbleibt, die wirklich Probleme haben. Wir haben bisher 13 Patienten in Münster auf dieser Warteliste betreut, die aktuell noch gelistet sind, der längste fast sieben Jahre. Der längste ist mit Patisiran – mit Patisiran haben wir

die meiste Erfahrung, aber auch mit Inotersen – behandelt, und keiner musste deswegen lebertransplantiert werden.

Zu der Frage nach dem klinischen Spektrum. Aus meiner Sicht ist Folgendes wichtig: Wir haben im Rahmen dieses seltenen Krankheitsbildes nicht wirklich ausgeprägte Unterstützung bekommen, wissenschaftlich voranzukommen. Dabei war schon damals die Problematik der Studie mit Tafamidis: Wie können wir Monitoring machen? Es wurde speziell im Rahmen dieser Studien unter Einbeziehung der verschiedensten weltweiten Experten erstmalig etabliert, dass Scores entwickelt werden. Sicherlich sind die Scores weiterentwicklungsfähig, aber wir hatten vorher nichts. Damit sind das zurzeit die besten Scores, die wir auch international immer noch verwenden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Wir fangen mit der Fragerunde an. Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir wollten zu den Daten zur Lebensqualität, die Sie erhoben haben, fragen. Könnten Sie zum Norfolk und SF-36 noch etwas ausführen? Eine andere Frage: Sie hatten ursprünglich eine MID von 3 gewählt. Vielleicht könnten Sie noch erläutern, wieso die 3. Auch haben Sie Daten jetzt noch nachgeliefert. Vielleicht könnten Sie dazu ausführen, wie die Ergebnisse sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Zeitler.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Ich darf die Fragen zur Vollständigkeit wiederholen. Sie wollten zum Norfolk Quality of Life zur Erhebung der Skala etwas wissen. Auch wollten Sie wissen, weswegen hier keine MID vorhanden ist? Ist das die Frage gewesen, habe ich Sie richtig verstanden?

**Frau Teupen:** Ich konnte es so lesen, dass die MID von der FB Med gewählt wird und 5 ist. Sie haben jetzt 3 gewählt. Deswegen wurde es erst einmal nicht akzeptiert Sie haben in der Stellungnahme Daten nachgeliefert. Vielleicht können Sie erläutern, wie die Ergebnisse waren.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Für den Norfolk Quality of Life, die Skala, die erhoben worden ist, die aus sehr vielen Unterteilen besteht, gibt es in der Literatur derzeit keinen etablierten Wert. Aus diesem Grund konnten wir hier keinen Wert liefern. Für den SF-36 ist der anerkannte Wert, wenn man es mit Experten diskutiert, derzeit bei 3. Das ist die Grundlage, weswegen wir die 3 angenommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** In der Studie fällt eine deutliche Imbalance bei den Todesfällen auf, Herr Professor Hecken hat es gerade angesprochen. In der Zulassungsstudie sind 5 Patienten im Inotersen-Arm verstorben vs. 0 Patienten im Kontrollarm. Wenn man die Patienten in der Extensionsstudie dazu nimmt, sind es 9 vs. 0. Das heißt, 11 Prozent unter Inotersen sind verstorben. Sie haben im Dossier schon eine Erklärungshypothese vorgetragen und sagen, das liege möglicherweise an Imbalancen des Baseline-Krankheitswerts. Sind Sie dem bei dieser deutlichen Imbalance eigentlich noch weiter nachgegangen, oder worauf basiert Ihre Einschätzung, dass das nicht, um es einmal so ganz deutlich zu formulieren, Inotersen-related ist? Haben Sie die Patienten möglicherweise pathologisch noch weiter untersuchen lassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Zeitler.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Ich möchte hier gerne Benson et al. im *New England Journal of Medicine* zitieren. Leider ist die Zahl „5 Todesfälle im Inotersen-Arm“ natürlich da. Wir hatten es erwähnt: Die Randomisierung Inotersen zu Placebo war zwei zu eins. Hier kann also immer etwas auftreten.



Bei den 5 Fällen kann ich im Einzelnen erwähnen, was sie waren. Wir hatten zweimal eine Kachexie, Patienten sind an einer Kachexie verstorben, also einer Art Mangelernährung. Hier kann ich die klinischen Experten bitten, etwas dazu zu sagen. Typisch für diese Erkrankung ist, dass sie leider sehr häufig tödlich ist. Es handelt sich hier um eine tödliche Erkrankung, wie Herr Jiresch eingangs gesagt hat. Ein Patient ist an einer Darmperforation gestorben, also einer schwerwiegenden Erkrankung, bei der es zur Sepsis im Bauchraum kommen kann. Ein Patient ist aufgrund Thrombozytopenie und intrakranialen Blutungen verstorben. Hieraufhin haben wir unseren Risk Management Plan angepasst. Auch das Thrombozytenmonitoring hat in die SmPC Eingang gefunden, Minimum war alle zwei Wochen Thrombozytenmonitoring. Zudem gab es, basierend auf den einzelnen Leveln der Thrombozyten, eine Nachjustierung bzw. Verlängerung der Dosierungsintervalle oder einen Stopp der Dosierungsintervalle, bis Normwerte wieder erreicht worden sind. Ein Patient in der Studie hat einen Herztod erlitten. Auch das ist leider typisch. Der Patient hatte eine Kardiomyopathie, was bei dieser Erkrankung auch sehr häufig vorkommt. Auch hier würde ich, wenn es möglich wäre, die klinischen Experten bitten, ob man mir folgen kann, dass das aus der klinischen Praxis heraus leider typische Erkrankungen oder Todesfälle sein können oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Wer beginnt? – Herr Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Ich kann nur ergänzend sagen – wir haben es auch auf den verschiedensten internationalen Symposien heftig diskutiert –: Für uns ist unter dem Strich übrig geblieben, dass die Thrombozytopenie in einzelnen Fällen durchaus eine Problematik darstellen kann, wie dieser eine Todesfall ganz klar zeigt. Wir können zwischenzeitlich auch zeigen, dass ein Bruchteil der Patienten immer wieder Thrombozytenabfälle haben, wobei wir bis heute nicht exakt den Mechanismen kennen. Es scheint eine Subgruppe dieser Patienten zu sein. Entsprechend ist die Vorgehensweise in der Umsetzung der Therapie heutzutage – auch bei uns in der Praxis in Münster – , dass wir engmaschige Thrombozytenkontrollen machen. Die sonstigen Fälle sind in der Tat eine große Herausforderung. Die Patienten sind teilweise sehr schwer krank gewesen, es waren Patienten teilweise mit fortgeschrittenen, auch kardiologischen Symptomen, bei denen damit häufig auch das autonome Nervensystem neben dem sonstigen Nervensystem betroffen war. Wir sehen da gerade Darmprobleme. Wir könnten da auch gerne Herrn Straube, den Patientenvertreter, ansprechen. In diesem Rahmen sind die Komplikationen für uns gängige Komplikationen, die wir bei den Patienten sehen, die hier rekrutiert worden sind.

Die Zahl der Therapierten ist 117. Klar kann man überlegen, wie viele Patientendaten wir brauchen. Wenn man das gegenüber der Effektivität abwägt, haben wir in der Praxis eigentlich nicht das Problem, dass wir das deswegen einem Patienten vorenthalten würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die beiden anderen Kliniker vielleicht noch. – Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, sagen Sie, der eine Todesfall ist ein Klasseneffekt, die anderen können passieren. Da frage ich mich natürlich: Wieso ist das im Placebo-Arm nicht passiert? Auch da hätte es passieren können. 9 vs. 0 ist dann ziemliches Pech. – Herr Kristen.

**Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK):** Ich kann Herrn Schmidt nur unterstützen. Wenn wir die Patienten in der Klinik sehen, so sind Hauptprobleme die Beteiligung der Nerven, des autonomen Nervensystems, das sich in zum Teil schwerwiegenden Durchfällen äußern kann, die dann zur Malnutrition führen und am Ende Kachexie und Anfälligkeit für jegliche andere Erkrankungen bis hin zum Todesfall verursachen. Die zweite Manifestation ist die Herzbeteiligung, die genauso mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist und häufig zum plötzlichen Herztod führen kann. Insofern sind das durchaus drei Fälle – wahrscheinlich auch der vierte, die Darmperforation –, die durchaus im Rahmen der Grunderkrankung sehr gut zu erklären sind. Natürlich gebe ich Ihnen Recht, dass das Verhältnis etwas

stutzig machen kann. Allerdings ist es insgesamt auch eine kleine Patientenzahl, auch das muss man natürlich sehen. Abschließend können wir es nicht ganz erklären, aber es sind durchaus Todesfälle, die wir im Rahmen der Grunderkrankung sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schulte-Mattler vielleicht noch.

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg):** Ich kann es relativ kurz machen. Ich bin Neurologe und kenne die typischen Komplikationen, die erwähnt worden sind, von meinen Patienten freilich auch. Ich bin insofern keine primäre Informationsquelle dafür, dass das typisch ist, aber ich kenne das gut. Das haben unsere Patienten auch. Es sind typische Folgen der Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wir hatten im Rahmen der Stellungnahme einen weiteren Datenschnitt für die Extensionsstudie nachgereicht. Da sieht man, dass es in dieser Studie keinen weiteren Todesfall gab. Wir sind in der Extensionsstudie jetzt bei Woche 104, wo kein Todesfall aufgetreten ist, der mit Inotersen in Zusammenhang zu bringen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Darauf bezog sich meine Frage. Ist dieser Datenschnitt der letzte, den Sie dazu vorliegen haben, oder gibt es schon aktuelle Erkenntnisse über die weitere Entwicklung im Bereich Mortalität? Meine zweite Frage wäre: Wie viele von den Patienten, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen worden sind, sind bislang verstorben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Zu dem ersten Punkt: Der Datenschnitt, der in der Stellungnahme dargestellt wurde, ist der letzte verfügbare Datenschnitt. – Könnten Sie die zweite Frage bitte wiederholen?

**Herr Dr. Lenzen:** Gerne. Es sind nicht alle Patienten in die Extensionsstudie aufgenommen worden. Wie viele von den Patienten, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen worden sind, sind in den beiden Armen verstorben?

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Von den Patienten, die die RCT-Studie beendet haben, sind fast alle in die Extensionsstudie übergegangen. Das ist das, was ich von dieser Stelle so weit sagen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen, okay? – Frau Schulz, bitte.

**Frau Schulz:** Wir haben eine Rückfrage, die Lebensqualität betreffend. Sie haben Daten für den SF-36 nachgereicht, Responderdefinition sowohl für die aggregierten Summenscores als auch für die einzelnen Domänen unter Verwendung des 80-prozentigen Konfidenzintervalls. Hierzu meine Frage: Gibt es auch Daten unter Verwendung eines zum Beispiel eines 95-prozentigen Konfidenzintervalls?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wir haben diese Daten nachgereicht, da in der Nutzenbewertung zur Diskussion stand, ob eine MID von 3 oder 5 anerkannt werden sollte. Wir haben diese MID aufgrund vorheriger Verfahren gewählt. Die nachgereichten Daten beruhen auf einer Rücksprache mit dem Entwickler des SF-36, der uns bestätigt hat, dass die MIDs, die Sie gerade erwähnt haben, die anerkannten MIDs für den SF-36-Fragebogen sind. Andere Daten haben wir dazu nicht vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, bitte.

**Frau Schulz:** Das heißt, dass die Daten sozusagen auf Grundlage des 80-prozentigen Konfidenzintervalls vorliegen und keine Analysen mit dem 95-prozentigen Konfidenzintervall vorhanden sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Das ist richtig. Wir haben nur die Daten vorliegen, die wir in der Stellungnahme zusätzlich nachgereicht haben.

**Frau Schulz:** Vielen Dank.

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

**Frau Bickel:** Könnten Sie mir kurz die Ratio dafür nennen, warum Sie das 80-Prozent-Konfidenzintervall gewählt haben, denn üblich ist das 95-Prozent-Konfidenzintervall?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Wie gesagt, wir haben uns mit dem Entwickler des SF-36 kurzgeschlossen und nachgefragt und von dieser Firma die Bestätigung bekommen, dass dies die richtige und anerkannte MID für den Wert ist. Das ist das, was ich Ihnen dazu sagen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rieks.

**Herr Rieks:** Ich habe eine Frage oder Anmerkung zu der Jump-to-Reference-Sensitivitätsanalyse. Wenn ich es richtig verstehe – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich da falsch liege –, beruhen die Imputationen für die fehlenden Werte auf den Ergebnissen im Referenzarm, also dem Placebo-Arm. Nun kann man annehmen, dass Patienten, die die Therapie wegen Tod, Krankheit, Progression oder UE abbrechen, für die diversen Endpunkte schlechtere Ergebnisse aufweisen als Patienten, die in der Studie verbleiben. Jetzt sind im Vergleichsarm zum Inotersen-Arm, im Placebo-Arm, relativ viele Patienten in der Studie verblieben. Daher würde ich jetzt einmal vermuten, dass eine Imputation, die auf den Ergebnissen der Placebo-Patienten beruht, zu überoptimistischen Werten führt. Vielleicht können Sie das kommentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das kommentieren? – Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Ich bin von Hause aus kein Statistiker, ich versuche, die Frage trotzdem so gut, wie es geht, zu beantworten. Die EMA hat diese Sensitivitätsanalyse als Grundlage genommen, weil sie im Umgang mit fehlenden Werten und auch im Umgang mit Therapieabbrüchen als sehr konservativ gilt. Was mir zu den Therapieabbrüchen bekannt ist, ist, dass die Therapieabbrüche bei Patienten im Inotersen-Arm so bewertet wurden, als dass diese Patienten keinen Benefit mehr haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rieks.

**Herr Rieks:** Also „kein Benefit“ heißt in diesem Fall, dass die so abschneiden wie im Placebo-Arm. So verstehe ich das. Wenn das falsch ist, korrigieren Sie mich. Aber wenn die meisten Placebo-Arm-Patienten in der Studie verbleiben, das heißt, sie weiterhin so gesund sind, dass sie die Therapie zumindest nicht abbrechen, aber im Kontrollarm, im Inotersen-Arm, sehr viele Patienten die Studie

abbrechen, also wirklich kränker sind, es ihnen schlechter geht, und man dann sagt, da setze ich den Wert der Placebo-Patienten ein, wäre das aus meiner Sicht nicht konservativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zeitler.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Ganz kurz zu den Abbrüchen. Im Placebo-Arm haben wir im *New England Journal of Medicine* bei Benson et al. 13 Prozent gesehen und 23 Prozent im Inotersen-Arm, also die Differenz ist 10 Prozent. Bei einer Differenz von 10 Prozent und einem Verteiler von zwei zu eins gehe ich davon aus, dass es nicht die schwerwiegenden Wirkungen hat, die Sie beschrieben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe eine Frage an den Unternehmer, und zwar geht es um die Tafamidis-Vorbehandlung. Sie haben bei der Studienplanung in drei Ländern, Deutschland, Portugal und Argentinien, nur Patienten eingeschlossen, die auf Tafamidis versagt haben oder es nicht vertragen haben, in den anderen Ländern allerdings nicht. Könnten Sie dafür bitte die Rationale erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zeitler.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Tafamidis und Diflunisal sind nicht in allen Ländern zugelassen. Das ist schon einmal ein Grund, weswegen es länderspezifische Unterschiede gibt. In unserer Studie haben Patienten Progression aufgewiesen. Wir wissen, Tafamidis ist nur im Stadium 1 zugelassen. Somit waren in unserer Studie Patienten mit Stadium 1 und 2 eingeschlossen. Durch die Möglichkeit des Einschlusses von Patienten, die vorbehandelt worden sind, hat man in diesem Patientenpool sozusagen mit hineinschauen können.

**Herr Dr. Lenzen:** Wie beurteilen das die Stellungnehmer aus dem klinischen Bereich? Wie sehen Sie den Stellenwert von Tafamidis auch im Vergleich zu den neuen Arzneimitteln? Hätten Sie sich möglicherweise ein Add-on-Design oder Tafamidis als Vergleichsarm gewünscht, denn es ist, wenn ich es richtig verstanden habe, im Stadium 1 schon die etablierte Therapieoption?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Professor Kristen.

**Herr Prof. Dr. Kristen (DGAK):** Die neuen Therapien sind durchaus – Sie haben es im letzten Satz relativiert – eine Ergänzung für die Patienten, die fortgeschrittener erkrankt sind, also im Stadium 2 der Erkrankung. Die Frage, welcher Patient wird mit welchem Präparat im Stadium 1 behandelt, können wir abschließend noch nicht klar beurteilen, dazu fehlt die Langzeiterfahrung. Aber es ist durchaus so, dass die Patienten, die wir im Stadium 1 mit Tafamidis behandelt hatten, dann aber nicht mehr in das Label gefallen sind, weil sie symptomatischer geworden sind, in den Studien mit den neuen Präparaten sehr gut behandelt werden können, sodass es eine deutliche Ergänzung der Therapieoptionen ist und wir viel mehr Patienten behandeln können als noch vor zwei Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Wir haben seit 2006 unsere ersten Patienten mit Tafamidis behandelt. Es ist ein effektives Präparat, wenn es im Frühstadium gegeben wird, um zu verzögern. Es hält nicht die Erkrankung auf. Es gibt unterschiedliche Erfahrungen in unterschiedlichen Ländern. Wir haben sicherlich auch ein anderes Mutationsspektrum, das mag auch regional unterschiedlich sein. Keiner dieser Patienten lebt, es sei denn, er wurde lebertransplantiert. Das heißt, für uns ist Tafamidis ein Stabilizer, der in der Tat eine Progressionshemmung macht, aber keinen Progressionsstopp. Dies ist im Gegensatz zu der neuen Klasse beider Präparate ein Unterschied. Natürlich würden wir vom

Wirkansatz – völlig richtig – lieber die Kombination haben. Es war die Herausforderung – das wollte ich als Anwender –, Patienten zu nehmen, die vorher unter Tafamidis Progress hatten, weil es aus meiner Sicht die Chance war – was jetzt hier diskutiert wird –, ob jemand, der auf Tafamidis Progress entwickelt, nicht derjenige ist, der, wenn er es rechtzeitig bekommen haben sollte, auch initial ein Kandidat für ein Präparat dieser neuen Klasse wäre. Deshalb waren wir sehr positiv, dies durchzuführen. Es wurde auch im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen in einzelnen Fällen zum Beispiel die Kombination von Tafamidis mit diesen neuen Präparaten in unterschiedlichen Ländern in der Zwischenzeit bereits durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Herr Lenzen eben angesprochen hat, die Imputation fehlender Werte. Können Sie noch einmal erläutern, für welche Endpunkte Sie imputiert haben mit dieser, wie Sie gesagt haben, aus Sicht der EMA konservativen Schätzung, sprich: die Werte vom Placebo-Arm? Für welche Endpunkte? Können Sie auch etwas dazu sagen, inwiefern dadurch, dass Patienten, die besonders schlecht gelaufen sind, imputiert wurden, eine Verzerrung aufgetreten ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Diese Sensitivitätsanalyse war präspezifiziert für die beiden koprimären Endpunkte, das ist der mNIS+7 und der Norfolk. Im Zuge des CHMP Assessment Reports wurde diese Sensitivitätsanalyse dann für die weiteren Endpunkte angefragt. Wir haben dies in unserem Dossier auch so dargestellt. Wir haben das dann in der Stellungnahme noch einmal explizit für die wesentlichen Endpunkte, die wir gerne diskutieren wollten, aufgelistet, nämlich zusätzlich für den NIS-LL und den SF-36. Wenn man auf die Ergebnisse schaut, dann stellt man fest, dass zu Woche 66 die statistischen Signifikanzen und klinischen Relevanzen, die für die primäre Analyse gegeben waren, auch bei den Endpunkten für die Sensitivitätsanalyse herausgekommen sind. Die Ergebnisse sind da also übereinstimmend mit der primären Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Es sind also Morbiditätsendpunkte, der primäre und andere, es sind aber auch Lebensqualitätsendpunkte. Für die Morbiditätsendpunkte würde man das wahrscheinlich etwas anders einschätzen gegen Placebo. Also könnte man davon ausgehen, dass es für die Lebensqualität eher konservativ ist. Sie müssten vielleicht noch etwas sagen, inwiefern es eine konservative Schätzung ist, wenn man Patienten, bei denen man keine Werte mehr hat, auf die Placebo-Werte setzt. Das impliziert, dass – wenn man sagt, das ist eine konservative Schätzung – die Lebensqualität unter dem Verum in jedem Fall besser wäre als unter Placebo. Sonst wäre es keine konservative Schätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker.

**Frau Dr. Becker (Akcea):** Genau. Die MMRM-Methode, also die primäre Analyse, ist ein sehr gängiges Modell, um Daten zu erheben. Wie gesagt, bei den Lebensqualitätsendpunkten haben wir für Woche 66 nach wie vor statistische Signifikanzen gefunden, wie wir sie auch für die primäre Analyse gefunden haben. Da haben wir Vorteile für Inotersen vs. Placebo für beide Analysen gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

(Frau Dr. Müller: Die Frage nicht wirklich beantwortet, aber gut!)

Ich schließe eine Frage an, die ich eingangs schon gestellt hatte. Wie sieht es mit Blutdruck, Empfindungsstörungen, Nervenreizweiterleitung aus, sind das im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevante Punkte? Wie würden Sie das einschätzen, Herr Professor Schulte-Mattler?

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler: (UK Regensburg):** Danke für die Frage. Ich hatte mir Sorgen genau darum gemacht, dass die Quality-of-life-Endpunkte so sehr im Zentrum stehen: Natürlich ist die Lebensqualität für Patienten letztendlich das Wichtige. Aber diese Krankheit ist progredient. Wenn ich heute mit einem Präparat einen Nutzen nachweisen kann, zum Beispiel die Krankheit zum Stehen zu bringen, dann hat der Patient den endgültigen Nutzen schließlich in fünf oder zehn Jahren, wo er ohne die Behandlung halt verstorben wäre, und so ist er noch am Leben, bei möglicherweise gleicher Lebensqualität wie heute. An dieser Stelle ist zum Beispiel die mNIS+7-Skala außerordentlich nützlich. Da kann ich objektiv messen, was die Krankheit mit dem Patienten tatsächlich anrichtet, so beim Körpergewicht oder dem Blutdruck. Wenn ich messen kann, dass die Krankheit zum Stillstand kommt, nicht fortschreitet, dann ist nach mehr als nur gesundem Menschenverstand klar, dass es dem Patienten in fünf Jahren wesentlich besser gehen wird. Die Resultate fand ich in der Zulassungsstudie sehr überzeugend, dass die Messungen halt klar gezeigt haben, die Krankheit steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Nocon.

**Herr Nocon:** Auch ich habe noch eine Frage zu dem primären Endpunkt mNIS+7. Der Gesamtscore setzt sich zusammen aus den Scores der einzelnen Subskalen. Die Subskalen können deutlich unterschiedliche Werte annehmen. Die Weakness-Skala geht, wenn ich das richtig sehe, etwa zehnmal so stark an wie die Reflexes-Skala. Da wären auch ganz andere Gewichtungen denkbar. Könnten Sie noch kurz begründen, warum Sie sich ausgerechnet diese Gewichtung herausgesucht haben?

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Sicherlich ist nicht auszuschließen, dass man dort im Vorfeld geschaut hat, wo am ehesten die Möglichkeiten sind, auch Veränderungen detektieren zu können. Ich kann nur sagen: Ich bin Gastroenterologe, nicht Neurologe. Ich war involviert in die initialen Fragen: Machen wir den COMPASS, machen wir einen anderen Score? Wie gehen wir vor? Nehmen wir den Norfolk Questionnaire DN? Wir haben, wie gesagt, uns damals eventuell durchaus von verschiedenen internationalen Experten leiten lassen, wo man die herausgenommenen Patienten wahrscheinlich am ehesten sehen kann. Für mich persönlich – um es auf den Punkt zu bringen –: Wenn ich einen Patienten habe, der plötzlich bei einer heißen Tasse Kaffee merkt, dass er sie spürt und sich nicht mehr verbrennt, der Patient, wenn er aufsteht, plötzlich das Gefühl hat, er sackt nicht zusammen, weil er keine vasovagale Synkope hat, wenn ich einen Patienten habe, der plötzlich von seinem Bauch her nicht mehr die gesamte Zeit auf der Toilette wegen Durchfall ist und gleichzeitig parenteral künstlich ernährt wird, er an einer Komplikation verstirbt – das sind für mich Endpunkte. Das sehe ich bei den Patienten, die wir betreuen.

Deswegen möchte ich auf die Frage zurückkommen, welche Patienten im Placebo-Arm sind und wie die von Inotersen gewechselt sind. Ich kenne keinen. Aber wir haben aufgrund Kopf-an-Kopf-Rekrutierung beider Studien parallel, nacheinander mit neuen Amendments, damit eine Studie von dem anderen den nächsten wegschnappt, in einer Studie wahrscheinlich durchaus schwerer kranke Patienten rekrutiert. Das mag ein Bias sein. Da kann man jetzt sich rückwirkend überlegen, in welchem Zentrum zu welchem Zeitpunkt man aufgemacht worden ist, mit welcher Studie man begonnen hat. Aber von dem Benefit her habe ich überhaupt keinen Zweifel, es sei denn, es geht jetzt ganz konkret zum Beispiel um die Blutplättchen. Da gibt es ein Management. Selbst bei Nierenproblemen kann man sich wirklich überlegen, ob es ein Nierenproblem ist. Überlegen Sie, was mit Tafamidis publiziert worden

ist, als die Frage war, was mögliche Nebenwirkungen sind. Das sind alles Symptome einer systemischen Amyloidose. Es ist so schwierig, herauszufinden, was wirklich nicht Amyloidose ist. Der Endpunkt ist dann in der Tat Tod. Sie haben völlig Recht, das ist auffällig. Ich kann nur sagen, mit unseren deutschen, unseren regionalen Erfahrungen: Wir haben glücklicherweise bisher einen guten Run. Wenn ich überlege, die Transplantation ist die Alternative, dann, meine ich, würde ich solche Präparate gerne nutzen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig.

**Herr Dr. Kulig:** Wir würden gerne nachhaken, weil wir die Antwort auf die Frage nicht so erhellend fanden. Wurde die Score-Zusammensetzung und -gewichtung vorher von Experten diskutiert, wurde das systematisch gemacht? Wir haben, ehrlich gesagt, noch keine Antwort auf die Frage nach der Gewichtung.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Das ist von Teresa Coelho entwickelt worden, es ist von David Adams entwickelt worden. Die eine Referenz ist eine portugiesische, David Adams, die andere Referenz, ist aus Paris, einem wesentlichen Zentrum. Das sind, wie Sie wissen, zentralisierte medizinische Systeme, wo fast das gesamte Land hingehet, wenn es um eine seltene Erkrankung geht. Zusätzlich – ich muss überlegen – ist dies eine Dame in Brasilien gewesen. Es sind alles Neurologen, die das entwickelt haben. Sicherlich ist es unterstützt im Rahmen von irgendwelchen Kongressen und sonstigen Symposien, wo durchaus auch Industrieunterstützung gewesen sein kann. Aber es ist letztendlich ein Score, der von Neurologen international – nicht in Deutschland – entwickelt worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schulz.

**Frau Schulz:** Wir haben eine Rückfrage den mNIS-LL betreffend. In der Studie von Brill wird für die Subdomäne Muskelschwäche beschrieben, dass aufgrund der Fremdbeurteilung die Bewertung der Muskelschwäche sehr subjektiv und auch offen für Verzerrungen ist. Gibt es Untersuchungen zur Interrater-Reliabilität?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schulte-Mattler.

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg):** Die sogenannte manuelle Kraftmessung ist tatsächlich sehr ungenau. Das ist das Genaueste, was man hat, um allgemein bei Patienten Muskelkraft zu bestimmen. Da ist der Blinde unter den Einäugigen der König. Die Interrater-Reliabilität ist naturgemäß hoch, und es gibt keine wirklich belastbaren Daten dazu. Man kann schätzen, dass der „Messfehler“ bei mindestens 50 Prozent liegt. Das heißt, diese Skalen sind nur hilfreich, wenn ich Voreingenommenheiten ausschließe, also im Rahmen von doppelblinden Studien. Das wäre, glaube ich, noch ein größeres Problem, wenn man in dem mNIS+7 nicht noch weitere Skalen drin hätte, die man wertet. Ich sehe es auch als Stärke, dass objektive Messungen mit hineingenommen worden sind. Aus meiner persönlichen Sicht sind die Nervenmessungen von der Wertigkeit her darin etwas unterrepräsentiert. Man muss schon sagen, dass die Skala von Neurologen entwickelt wurde. Die Mayo Clinic hat die Vorgängerskala für ihre diabetischen Polyneuropathien entwickelt. Darauf beruht das Ganze. Verwandte Skalen oder Skalen, die auf ähnlichen Prinzipien beruhen, kann man innerhalb der Beurteilung von Patienten mit Neuropathien als valide betrachten. Diese hier, ergänzt um die objektiven Messungen, halte ich persönlich für deutlich valider als das, was bisher üblich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, bitte.

**Frau Schulz:** Da gerade die Subskala Muskelschwäche mit einer hohen Punktzahl in den Gesamtscore eingegangen ist, noch einmal die Rückfrage, für wie reliabel Sie die Einschätzung in Bezug auf die mittlere Scoreeinteilung ansehen, sprich: 25-prozentige Muskelverschlechterung bis hin zu 75-prozentigen Muskelverschlechterungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulte-Mattler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg):** Diese Muskelschwäche oder Muskelmessung ergibt sich in Interaktion mit dem Patienten. Der Patient wird gebeten: „Nun spannen Sie mal an“, und man schaut, wie kräftig der ist. Das scheint auf den ersten Blick hanebüchen, auf den zweiten ist es gar nicht mehr so schlimm. Denn wenn man es im Verlauf hintereinander macht, dann spürt man sehr wohl, ob dieser Patient schwächer wird oder nicht - jedenfalls wenn man nicht voreingenommen ist. Es bleibt dabei, es ist das Beste, was wir haben. Vielleicht noch einen Pluspunkt dieser Messung: Man macht das in sehr vielen Muskeln. Deshalb hat die Skala eine so hohe Gewichtung, es gehen viele Einzeltests ein. Das mag vielleicht nicht rational sein, das ist aber so. Es hat auch den Vorteil, dass sich die Ungenauigkeiten bei der Beurteilung einzelner Muskelgruppen vielleicht hinausmenden.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Ich möchte ergänzen, dass aufgrund dessen zu Beginn der Studie und am Ende der Studie die Werte doppelt erhoben worden sind und hier mit dem Mittelwert gearbeitet worden ist, um Möglichkeiten zu schaffen, genauer zu werden. Zum hohen motorischen Anteil: Es ist bekannt, dass sich die Lebensqualität der Patienten extrem verschlechtert, wenn die motorische Komponente wegfällt, sprich: die Bewegungseinschränkungen für den Patienten größer werden. Das ist in der deutschen Übersetzung für den Norfolk Quality of Life gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe eine allgemeinere, klinische Frage an Herrn Schulte-Mattler. Wie würden Sie denn, was die Polyneuropathie angeht, die hATTR-Amyloidose von einer diabetischen Polyneuropathie abgrenzen? Ist das genau gleich, gibt es da Unterschiede in der Ausprägung?

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg):** Das ist im Allgemeinen klinisch ganz gut möglich. Die harte Tour, die diabetische Polyneuropathie, verläuft viel langsamer, weniger hart die hATTR-Amyloidose-Polyneuropathie, sie betrifft vor allem zu Beginn bevorzugt die dünnen, unbemerkten Fasern, also das Schmerz- und Temperaturempfinden. Wenn man das weiß, hat man ein ganz gutes Mittel. Wenn man dann noch nach autonomen Funktionsstörungen fragt, die auch durch die dünnen, unbemerkten Fasern vermittelt werden, ist man zu Beginn der Erkrankung auch schon imstande, das von der diabetischen zu unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist logisch. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Frage zu den Messinstrumenten, die Sie in der Studie verwendet haben. Werden die in der klinischen Praxis, im Alltag zur Therapieführung angewendet, oder sind das Instrumente, die vor allen Dingen für diese Studien verwendet worden sind? Werden sie eigentlich überall, in allen verschiedenen Zentren weltweit so verwendet? Kann man das so einschätzen?

**Herr Prof. Dr. Schulte-Mattler (UK Regensburg):** Es freut mich, dass ich da im Wesentlichen eine kurze Antwort geben kann: Ja. Die Skala ist eine Summe von vielen Einzeltests, die so mehr oder weniger in jedem Zentrum angewendet werden sollen, nicht bei jedem Patienten alle, da hat jeder seine Auswahl. Aber: Ja.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Wenzel? – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** An Herrn Schmidt und Herrn Kristen eine Frage zum Norfolk Questionnaire. Wäre das aus Ihrer Perspektive ein gutes, validiertes Instrument für diese Erkrankung?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** In der Tat versuchen wir, als Fragebogen einen besseren unter den Patienten selber zu evaluieren, sind aber glücklich mit dem, was wir zurzeit dort haben. Er trifft schon ganz gut, aber es gibt in der Tat einige Symptome, die mit diesem Questionnaire nicht abgedeckt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Einhellige Auffassung? – Für das Protokoll: allgemeines Nicken der klinischen Experten. – Herr Nocon.

**Herr Nocon:** Ich habe eine Frage zur Validität der Fragebögen. Der mNIS+7 ist die modifizierte Variante eines älteren Instruments. In dieser modifizierten Variante fallen, wenn ich es richtig verstanden habe, bestimmte Items oder Subskalen heraus, weil die als nicht valide eingeschätzt wurden. Aber in dem NIS-LL sind diese Teile noch enthalten, die in der modifizierten Version als nicht valide herausgeworfen worden sind? Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Zeitler.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Was hier herausgefallen ist, ist der klassische Vibrationstest mit der Stimmgabel, der einen gewissen Wert überschreiten muss. Bei ihm wurde ermittelt, ab welchem Wert der Patient das spürt. Ansonsten sind im NIS-LL die Muskelschwäche, Reflexausfälle und Empfindungsstörungen enthalten. Die sind als solche unverändert und in den Wert eingeflossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nocon.

**Herr Nocon:** Ich habe es so verstanden, dass die Teile, die für die modifizierte Version herausgenommen wurden, in der anderen Fassung, dem NIS+7 oder NIS-LL, noch enthalten sind und entsprechend gemessen wurden.

**Herr Dr. Zeitler (Akcea):** Der NIS-LL ist so übernommen worden, wie er ursprünglich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (UK Münster):** Vielleicht ergänzend. Es ist so gewesen, dass wir ursprünglich mit einem sogenannten CASE IV begonnen haben. Das waren letztendlich kalte Platten, heiße Platten, Vibration, Schmerz, wo der Patient, je nachdem, welches Schuhwerk und ob es warm oder kalt war, unterschiedliche Ergebnisse hatte. Wir haben gesehen, dass die Reliabilität der Tests im Laufe der Studie nicht ausreichend war, um das weiterzuentwickeln. Ich kann Ihnen jetzt nicht exakt sagen, wie die Neurologen es gelöst haben, wie gesagt, weil ich nicht so sehr in diesen Scores bin. Ich weiß aber, dass wir dann von dem CASE-IV-System abgekommen sind, was ursprünglich speziell dafür entwickelt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen, was wir die letzten fast 50 Minuten diskutiert haben. – Wer macht das? – Bitte schön, Herr Jiresch.

**Herr Dr. Jiresch (Akcea):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken für Ihr Interesse und die fachlich tiefgehenden Fragen zu Inotersen. Ich darf kurz

zusammenfassen. In einer randomisierten Doppelblindstudie hat das Orphan Drug Inotersen gegenüber Placebo signifikante Vorteile hinsichtlich der neurologischen Behinderungen sowie der Lebensqualität als primären Endpunkten gezeigt. Die dafür eingesetzten Skalen, unter anderem den mNIS+7, den NIS-LL, den Norfolk Quality of Life, sieht Akcea, sehen wir, aber auch die anwesenden klinischen Experten als patientenrelevant und damit auch als klinisch relevant an. Die Begründungen dafür wurden in der Diskussion gegeben und erläutert. Daraus ergibt sich aus Sicht von Akcea ein quantifizierbarer Zusatznutzen. Die Dreijahresdaten aus der noch laufenden offenen Extensionsstudie bestätigen schon heute die Langzeitwirksamkeit und die Sicherheit dieser neuen krankheitsmodifizierenden Therapie für die bisher immer rasch tödlich verlaufende Erbkrankheit Transthyretin-Amyloidose. Die vom Patienten einfach und rasch selbst subkutan applizierbare Fertigspritze macht Tegsedi zu einer sehr praxisfreundlichen Behandlung.

Im Namen von Akcea möchte ich hiermit nochmals für die Gelegenheit danken, heute zu Ihren Fragen Stellung nehmen zu können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 16.56 Uhr