

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit
Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Vom 6. April 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran eingesetzt werden können.....	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vutrisiran am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra) wurde am 15.09.2022 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Vutrisiran eine

Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vutrisiran nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vutrisiran:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

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

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

Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet sehr limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review, ein systematisches Review und eine Leitlinie identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind.

Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Arzneimittel Patisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für alle drei Wirkstoffe liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Patisiran wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Bewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen (Patisiran vs. Placebo) festgestellt. Für Inotersen wurde in der Orphan-Drug-Bewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt, da in Bezug auf die Nebenwirkungen ein höherer Schaden unter Inotersen in der Studie vorlag. Aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € gilt der Zusatznutzen von Tafamidis in Ermangelung direkt vergleichender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patisiran) als nicht belegt.

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vutrisiran wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

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

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit einer 18-monatigen Behandlungsphase zum direkten Vergleich von Vutrisiran mit Patisiran.

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Norfolk QoL-DN

Der Fragebogen Norfolk QOL-DN besteht aus 35 Fragen, die sich auf die Domänen physische Funktion / große Nervenfasern (15 Fragen), Alltagsaktivitäten (5 Fragen), Symptome (8 Fragen), kleine Nervenfasern (4 Fragen) und autonome Funktionen (3 Fragen) verteilen. Die Antworten der Patientinnen und Patienten auf einzelne Fragen werden in Punkte überführt und daraus ein Gesamtwert gebildet, wobei eine geringere Punktezahl eine geringere Symptomatik bedeutet. Der Gesamtwert des Norfolk QoL-DN kann Werte von -4 bis 136 erreichen. Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen Lebens. Der pharmazeutische Unternehmer ordnet den Fragebogen Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die psychische und soziale Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch den Norfolk QOL-DN jedoch nicht abgebildet. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)

Der 10-MWT erfasst die Gehgeschwindigkeit über eine 10 Meter lange Strecke und damit die körperliche Funktionalität der Patienten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt „10-MWT“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

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

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

Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache

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

Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)

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

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

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

PND-Score und FAP-Stadium

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

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

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

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

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

Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)

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

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs

Bei den SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.

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

Schwere UEs

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

Bei den schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

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

Gesamtbewertung

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

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

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Norfolk QoL-DN“, „Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)“, „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“, „Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache“ und „PND-Score und FAP-Stadium“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei SUEs, schweren UEs und spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Bei Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein positiver Effekt in der Kategorie Nebenwirkungen, der im Ausmaß als gering einzustufen ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, aus denen sich der festgestellte Zusatznutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, kann trotz der beschriebenen Limitation auf der vorliegenden Datengrundlage insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Amvuttra mit dem Wirkstoff Vutrisiran. Vutrisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Patisiran bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor, die Vutrisiran gegenüber Patisiran bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose untersucht.

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten „SUEs“, „schwere UEs“ und im Detail in „spezifischen UEs“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vutrisiran.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber Patisiran abgeleitet.

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

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

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese beziehen sich auf die aktualisierten Patientenzahlen des Vorbeschlusses zu Patisiran² aus dem Jahr 2019.

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

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 Amvuttra (Wirkstoff: Vutrisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2022):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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

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

Behandlungsdauer:

² Beschluss zu Patisiran vom 22. März 2019.

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

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vutrisiran 25 mg	1 ILO	133 305,30 €	2,00 €	13 050,00 €	120 253,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran 10 mg	1 IFK	8 845,67 €	2,00 €	865,00 €	7 978,67 €
Tafamidis 20 mg	30 WKA	13 080,68 €	2,00 €	1 275,00 €	11 803,68 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Entsprechend der Fachinformation von Patisiran sollten alle Patienten 60 Minuten vor Verabreichung folgende Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: Corticosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent, intravenös), Paracetamol (500 mg, oral), H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, intravenös) und H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent, intravenös). Dabei können Arzneimittel zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, als Äquivalente oral angewendet werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Patisiran							
Dexamethason 10 mg ⁴	10 ILO à 5 mg	17,40 €	2,00 €	0,48 €	14,92 €	17,4	51,92 €
Paracetamol 500 mg ⁴	20 TAB à 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	17,4	2,74 €
Dimetinden 1 mg/10 kg	5 ILO	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	17,4	110,39 €
Cimetidin 5 mg/kg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	17,4	60,45 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Tabax: 15. März 2023

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

⁴ Festbetrag

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vutrisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vutrisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Mit Schreiben vom 21. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 17. März 2023 übermittelt.

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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. März 2023 15. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken