



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Patisiran (D-993)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2024
von 12:32 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Gruppe

Herr Dr. Bäumer

Frau Dr. Becker

Herr Hansen

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Jensen

Herr Ritter

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:32 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst Entschuldigung, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Patisiran nach Überschreiten der 30 Millionen Euro-Grenze, hier Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1 oder 2.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsunternehmers, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer AstraZeneca und als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Stellungnahmen von Klinikern haben wir keine bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany müssten anwesend sein Herr Dr. Gruppe, Herr Dr. Bäumer, Frau Dr. Becker und Herr Hansen, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für AstraZeneca Frau Jensen und Herr Ritter sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU? – Herr Hansen, bitte.

Herr Hansen (Alnylam Germany): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung und die Gelegenheit, heute zur erneuten Nutzenbewertung von Patisiran nach Überschreitung der Umsatzgrenze Stellung zu beziehen. Zu Beginn möchten wir uns als Team gerne persönlich vorstellen. Mein Name ist Christian Hansen. Ich bin der Geschäftsführer der Alnylam Germany GmbH und schon sehr gespannt auf die heutige Diskussion. Herr Professor Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich das Wort jetzt an meine Kolleginnen und Kollegen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte.

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Guten Tag. Mein Name ist Verena Becker, und ich verantworte bei der Alnylam Germany GmbH den Bereich Market Access.

Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany): Mein Name ist Daniel Bäumer. Ich bin Medical Affairs Manager bei der Firma Alnylam und verantworte den Bereich der Amyloidose in der Abteilung Medizin.

Herr Dr. Gruppe (Alnylam Germany): Mein Name ist Traugott Gruppe. Ich bin der Medizinische Direktor der Alnylam Germany GmbH und verantworte den gesamten medizinischen Bereich. Damit gebe ich gern zurück an Herrn Hansen.

Herr Hansen (Alnylam Germany): Vielen Dank. Nachdem wir uns vorgestellt haben, würde ich jetzt weitermachen. – Alnylam ist Vorreiter in der Entwicklung von Medikamenten, die auf der RNA-Interferenztechnologie beruhen. Die RNA-Interferenz ist ein natürlicher biologischer Vorgang, mit dem unsere Zellen Gene reversibel regulieren bzw. stilllegen können. Für diese Entdeckung wurde den Forschern Fire und Mello 2006 der Nobelpreis verliehen. Alnylam hat diese bahnbrechenden wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in zugelassene Therapien für Erkrankungen mit einem hohen therapeutischen Bedarf umgesetzt. Heute wollen wir über das Arzneimittel Patisiran sprechen.

Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose oder in Kurzform hATTR mit Polyneuropathie in den Stadien 1 und 2. Patisiran wurde bereits 2019 als Orphan Drug bewertet und hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekommen. Nun haben wir nach Überschreiten der Umsatzgrenze ein Volldossier mit direktvergleichenden Daten gegenüber der zVT Vutrisiran eingereicht, das Gegenstand der heutigen Diskussion ist. Zunächst würde ich gern noch einige einleitenden Worte zur hATTR-Amyloidose sagen:

Ursache für die Entstehung dieser Erkrankung sind Mutationen im für Transthyretin-kodierenden Gen. Diese Mutationen sind dafür verantwortlich, dass das homotetramere Transthyretin fehlgefaltet und instabil wird und dadurch die Entstehung von Amyloidfibrillen begünstigt wird, die sich dann kontinuierlich im gesamten Körper ablagern können und so zu einem Funktionsverlust der betroffenen Organe führen. Häufig sind dabei periphere Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herz und andere innere Organe sowie die Augen betroffen. Wir haben es hier mit einer sehr seltenen und aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung zu tun. Unbehandelt versterben die Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Jahre nach ihrer Diagnose. Weil das Krankheitsbild der hATTR-Amyloidose sehr heterogen ist, wird zudem eine zeitnah korrekte Diagnosestellung erschwert.

Durch die rasch fortschreitende Polyneuropathie, die damit einhergehende Muskelschwäche und die schmerzhaften Sensitivitätsstörungen sind die Patientinnen und Patienten zunehmend in ihrer Mobilität eingeschränkt, beginnend mit der Notwendigkeit von Gehhilfen bis zur Bettlägerigkeit. Hinzu kommen beispielsweise auch autonome Dysfunktionen, die unter anderem zu Durchfall im Wechsel mit Verstopfung führen können, bis hin zur Mangelernährung und dramatischem Gewichtsverlust. Die Patientinnen und Patienten sind daher in ihrem Alltag, in ihrem Berufsleben und allgemein in ihrer Selbstständigkeit massiv eingeschränkt und leiden unter den physischen Beschwerden, aber auch unter den psychischen Belastungen. Auch für pflegende Angehörige ist die Erkrankung sehr belastend. Da die hATTR-Amyloidose stark progredient ist, ist das oberste Therapieziel, die Erkrankung so früh wie möglich zu stoppen, die polyneuropathischen Symptome zu stabilisieren und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Patisiran war das erste Arzneimittel, das den Krankheitsprozess nicht nur verzögern, sondern nachweislich stoppen konnte. Auf dem kausalen Mechanismus der RNA-Interferenz inhibiert Patisiran die Synthese des krankheitsauslösenden TTR-Proteins. Seit 2022 steht mit Vutrisiran ein weiteres RNA-Interferenz-Arzneimittel zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung. Im vorliegenden Dossier haben wir Daten aus der HELIOS-A-Studie vorgelegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran und Patisiran untersucht wurden. Die Daten aus dem Dossier belegen, dass Patisiran und Vutrisiran einen vergleichbar positiven Behandlungseffekt auf alle patientenrelevanten Wirksamkeitseindpunkte haben. Sowohl Patisiran als auch Vutrisiran konnten in der vorliegenden Studie die polyneuropathischen Symptome, die Mobilität, die Lebensqualität, den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad und den Ernährungszustand der Patientinnen und Patienten stabilisieren oder sogar verbessern. So wird das primäre Behandlungsziel bei Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowohl durch Patisiran als auch Vutrisiran erreicht.

Die gute Wirksamkeit von Patisiran konnte mittlerweile in einer globalen Studie zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden. Die Stabilisierung der Erkrankung hält über einen Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten an. Patientinnen und Patienten, die zuvor in der pivotalen Patisiran-Studie APOLLO Placebo erhielten, profitierten ebenfalls von der Therapie mit Patisiran, und ihr Zustand stabilisierte sich. Dabei zeigte sich auch, dass ein verzögerter Behandlungsstart mit Patisiran mit einer geringeren Überlebensrate und einer schlechteren Mobilität verknüpft ist.

Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte zeigte sich in der HELIOS-A ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der Ebene der Gesamtraten war das bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Fall. Dieser Unterschied ist zum Teil auf infusionsbedingte Reaktionen unter Patisiran zurückzuführen und kann mit der intravenösen Anwendung und der erforderlichen Prämedikation in Zusammenhang gebracht werden. Anhand dieser Extensionsstudie und der globalen Langzeitstudie konnte allerdings gezeigt werden, dass diese Infusionsreaktionen am häufigsten in den ersten drei Monaten der Behandlung auftraten und im Laufe der Zeit in ihrer Frequenz abnehmen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die meisten unerwünschten Ereignisse unter der langfristigen Behandlung mit Patisiran milder oder moderater Natur waren.

Zusammenfassend wird unter beiden RNAi-Therapien – Patisiran und Vutrisiran – die Krankheitsprogression aufgehalten. Die polyneuropathische Symptomatik und die Lebensqualität können bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum Behandlungsbeginn stabilisiert oder sogar verbessert werden. So wird das primäre Behandlungsziel bei der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowohl durch Patisiran als auch Vutrisiran erreicht. Trotz der Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber Vutrisiran ist Patisiran insgesamt gut verträglich. Das Sicherheitsprofil und der Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen sind den Behandlern bekannt.

Damit sind wir am Ende der Einführung angekommen, und ich danke Ihnen zunächst für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Hansen. Wir haben die Dossierbewertung zur Kenntnis genommen. Wir wissen, die erste Bewertung hat auf der Basis einer Studie stattgefunden, in der Patisiran mit Placebo verglichen wurde. Jetzt haben wir die HELIOS-A-Studie, Vutrisiran versus Patisiran. Aus dieser Studie ist umgekehrt für Vutrisiran ein geringer Zusatznutzen abgeleitet worden, weil es bei den Nebenwirkungen günstigere Profile gibt, als wir sie beim Patisiran sehen. Folgerichtig sieht das IQWiG einen geringeren Nutzen wegen der Nachteile, die bei dem anderen Wirkstoff, der auch aus ihrem Hause kommt, einen positiven Effekt gezeigt haben. Deshalb würde uns interessieren: Sie sind gerade darauf eingegangen und haben gesagt, es sind Reaktionen, die in Verbindung mit der Injektion stehen, die in irgendeiner Form beherrschbar sind und schnell abklingen. Wie bewerten Sie konkret die aufgetretenen Nachteile bei den Nebenwirkungen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran? Wie gesagt, beim Vutrisiran sind exakt diese Punkte die Begründung für den geringen Zusatznutzen, und deshalb muss man eine gewisse intellektuelle Flexibilität aufbringen, doppelter Rittberger mit Salto nach vorne, um das in irgendeiner Form miteinander in Einklang zu bringen und zu sagen, trotzdem haben wir da Effekte, die identisch sind. – Herr Bäumer hat sich gemeldet. Bitte schön Herr Bäumer.

Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany): Wir sehen in den Langzeitdaten, die Herr Hansen erwähnt hat, dass diese unerwünschten Ereignisse zur Infusion vor allen Dingen bei den Ersteinstellungen erfolgen und sich in den folgenden Monaten verringern, verbessern. Das heißt, die Einstellungsmöglichkeiten, die die Fachinformation aufgibt, die Reduktion der Prämedikation, die Verlängerung der Infusionsdauer sind hier die Gründe. Das haben wir aus den Langzeitdaten gelernt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Aber sie sind vorhanden. Sie gehen irgendwann weg, aber sie sind vorhanden.

Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany): Sie sind vorhanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Bickel bitte, KBV.

Frau Bickel: Sie haben auch einen Nachteil bei den SUE. Sie gehen immer auf die infusionsbedingten Reaktionen ein. Könnten Sie die SUE noch einmal erläutern? Waren das alles infusionsbedingte Reaktionen, oder was verbirgt sich unter den SUE? Da gab es diesen Nachteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Ich sehe in versteinerte Gesichter. – Jetzt haben wir Frau Dr. Becker. Bitte schön.

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es so, dass drei von zehn berichteten Infusionsreaktionen schwerwiegend waren. Die Infusionsreaktionen können sicherlich nur einen Teil dieser Unterschiede erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, das ist nicht sehr tiefgehend, oder?

Frau Bickel: Ja gut, aber es war auch meine Vermutung, dass es nicht nur die infusionsbedingten Reaktionen sind, die die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausmachen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink vom IQWiG wird uns mehr dazu sagen, dann Frau Teupen. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Genau. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hat es sich überwiegend um Infektionen als schwerwiegende Infektionen, um parasitäre Erkrankungen gehandelt. Es waren einige Ereignisse Zellulitis an der Infusionsstelle dabei, aber überwiegend waren die nicht durch diese Infusionsreaktionen begründet. Man muss auch sagen, wir haben die Infusionsreaktionen in dem Sinne in der Bewertung nicht angeschaut, weil die Operationalisierung nicht adäquat war. Das heißt, wenn sie aufgetreten sind, sind sie in den einzelnen PTs gewesen. Das waren primär diese Infektionen und parasitäre Erkrankungen wie auch Herzerkrankungen, insbesondere schwerwiegende Herzinsuffizienzereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Dazu Herr Bäumer als Replik, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany): Ich möchte zu der Infusion Stellung nehmen: Wir haben einmal eine Infusion, die vergleichbar ist, wenn man IgE-Antikörperinfusionen nimmt, die durchaus auftreten können, und wir haben das Medikament an sich, das durch die Lipidvesikel, in die es eingepackt ist, immunogen wirken kann. Dafür ist aber die Prämedikation vorhanden, die das im Prinzip verhindern soll. Das heißt, es gibt hier eine Gemengelage von unerwünschten Ereignissen, also Infusion, Medikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt Frau Teupen, dann wieder Frau Bickel.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Erfassung der Lebensqualität mit dem Norfolk Diabetic Neuropathy-Instrument und andere Endpunkte, die Sie als patientenrelevant sahen. Bei der Erstbewertung war noch der Norfolk-Lebensqualitätsbogen. Können Sie sagen, weil das mehrmals in Stellungnahmen kam, warum Sie sehen, dass der Norfolk doch eher der Lebensqualität zuzuordnen wäre anstatt der Morbidität? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dr. Becker.

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Der Norfolk-Lebensqualitätsfragebogen ist ursprünglich für die diabetische Neuropathie entwickelt worden und wurde dann auch bei der hATTR-Amyloidose bestätigt. In der bisherigen Spruchpraxis des G-BA wurde dieser Fragebogen immer der Lebensqualität zugeordnet. Diese Zuordnung wurde im Stellungnahmeverfahren zu Vutrisiran von den klinischen Experten eindrücklich bestätigt, ebenso in den Beratungsgesprächen zu Vutrisiran Anfang 2022 vom G-BA. Seitdem haben sich keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben, die diese Zuordnung anders aussehen lassen würden.

Vielleicht kurz zu der Frage, was da genau abgefragt wird: Dieser Fragebogen stellt die subjektive Wahrnehmung der Symptomatik der Patientinnen und Patienten dar, von den Patienten selbst berichtet, misst aber zudem die gesellschaftliche und soziale Komponente.

Die klinischen Experten haben sich dahin gehend geäußert, dass beispielsweise viele der Fragen in dem Norfolk-Lebensqualitätsfragebogen denen des SF-36 Fragebogens ähnlich sind. Dieser Fragebogen wird auch zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen und anerkannt. Beispiele für Fragen, die auf diese gesellschaftliche und soziale Komponente eingehen, sind Fragen dahin gehend, wie sich die Erkrankung, beispielsweise die körperliche Gesundheit, aber auch die seelischen Probleme auf normale soziale Aktivitäten, aber auch auf den Beruf ausüben. Insofern sehen nicht nur wir als Unternehmer diesen Fragebogen der Lebensqualität zugeordnet. Das ist auch in der internationalen Praxis ein anerkannter Fragebogen zur Lebensqualität, der in den klinischen Studien standardmäßig herangezogen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Becker. – Frau Teupen, war das ausreichend?

Frau Teupen: Ja, das war ausreichend. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann habe ich jetzt Frau Bickel, danach Frau Nink vom IQWiG.

Frau Bickel: Leider sind keine Kliniker anwesend, aber ich möchte die Frage trotzdem gerne stellen. Wer kommt heutzutage noch für Patisiran infrage? Das Vutrisiran wird subkutan alle drei Monate gegeben, während das Patisiran alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Hinzu kommen diese SUE, die Nachteile bei den Nebenwirkungen. Dazu die Frage: Werden neue Patienten überhaupt auf Patisiran eingestellt, oder wer kommt aus Ihrer Sicht für Patisiran noch infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte darauf antworten? – Herr Bäumer, bitte.

Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany): Patisiran ist seit langer Zeit im Einsatz, und die Kliniker kennen dieses Medikament sehr genau. Wenn beispielsweise ein Patient für Vutrisiran aufgrund von Arthralgien zum Beispiel nicht infrage kommt, dann ist diese zweite Therapieoption, das Patisiran, genau das richtige Medikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Nink.

Frau Nink: Ich wollte noch kurz etwas zur Einordnung des Norfolk Quality of Life DN-Fragebogens sagen. Wir haben den auch herangezogen. Aber die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist mehrdimensional mit den verschiedenen physischen, psychischen und sozialen Komponenten. Das Instrument stellt primär auf die physische Komponente ab. Die psychische und die soziale sind hier nur sehr untergeordnet abgebildet. Deshalb ist es nach wie vor für uns ein Fragebogen, der die Symptomatik abbildet. So hat es der G-BA im letzten Verfahren zu Vutrisiran eingeschätzt, um das noch einmal klarzustellen, weil Sie auf die bisherige Spruchpraxis des G-BA abgestellt haben. Zuletzt wurde der dort bei der Symptomatik einsortiert. Das wollte ich an dieser Stelle nur ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink, für diese Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? – Es gibt keine mehr. Das hätte mich auch gewundert. Dann würde ich, Herr Hansen, wenn Sie möchten, Ihnen, nachdem Sie eingeleitet haben, die Möglichkeit zu einem Schlusswort geben.

Herr Hansen (Alnylam Germany): Vielen Dank für die spannenden Fragen und die Diskussion, die wir hatten. Ich würde es gerne noch einmal kurz zusammenfassen: Die Transthyretin-Amyloidose ist eine rasch fortschreitende, heterogene, tödlich verlaufende Erkrankung, die mit schweren Einschränkungen für Patientinnen und Patienten verbunden ist. Ziel der Behandlung sind ein nachhaltiger Stopp der Krankheitsprogression und der Erhalt von Lebensqualität, über die wir uns gerade umfangreich ausgetauscht haben. Diese Ziele werden mit den beiden RNAi-Therapien Patisiran und Vutrisiran erreicht. Die polyneuropathische

Symptomatik und die Lebensqualität können bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum Behandlungsbeginn stabilisiert oder sogar verbessert werden.

Ich würde gerne noch einmal auf die Langzeitdaten hinweisen. Patisiran spielt in der Patientenversorgung seit 2019 eine wichtige Rolle. Wir können mit Patisiran Patientinnen und Patienten eine gute Alternative anbieten, die nicht für eine Behandlung mit Vutrisiran infrage kommen. Dazu gibt es Daten, diese globale Studie zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit, die einen Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten überblicken. Zudem haben wir am Ende das Ergebnis, und darauf kommt es an, dass sich für Patientinnen und Patienten, die mit Patisiran behandelt werden, die Leistungsfähigkeit verbessert und sie am Ende ein selbstbestimmteres Leben mit einer verbesserten Lebensqualität führen können. – Damit bin ich am Ende der Zusammenfassung angekommen und danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Danke an die Fragesteller. Damit schließen wir diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Ich unterbreche an dieser Stelle die Sitzung bis 13:30 Uhr, nicht ohne Ihnen noch einen schönen Resttag zu wünschen. Dann geht es mit den nächsten vier Anhörungen weiter. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr