



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Vutrisiran (D-877)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 20. Februar 2023  
von 14:30 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Nowotsch

Herr Dr. Jedlinski

Frau Dr. Katzenmaier

Frau Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Aachen:**

Frau Dr. Dohrn

Angemeldete Teilnehmende der **Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB),  
Universitätsmedizin Charité:**

Frau PD Dr. Hahn

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover, Klinik für  
Neurologie:**

Herr Prof. Dr. Skripuletz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Nemeth

Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Wendler-Scheinpflug

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Schildbach

Frau Dr. Balko

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

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung am üblichen Anhörmontag zu Vutrisiran, Vollbewertung trotz Orphan-Status. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar 2023. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alnylam Germany GmbH, als klinische Einzelstellungnehmer Frau Dr. Maïke Dohrn, Frau PD Dr. Katrin Hahn vom ACCB an der Charité in Berlin und Herr Professor Dr. Skripuletz von der Medizinischen Hochschule Hannover. Als Verbände haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und AstraZeneca.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany müssten anwesend sein: Herr Nowotsch, Frau Dr. Katzenmaier, Frau Dr. Becker und Herr Dr. Jedlinski, für die Uniklinik Aachen Frau Dr. Dohrn, für ACCB an der Charité Berlin Frau PD Dr. Hahn, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Skripuletz, für Alexion Pharma Germany Frau Nemeth und Frau Dr. Wacker, für Swedish Orphan Frau Wendler-Scheinpflug und Frau Dr. Thomsen – Fragezeichen –, für AstraZeneca Frau Schildbach und Frau Dr. Balko, für den BPI Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit für ein Eingangsstatement. Wer macht das? – Herr Nowotsch, bitte schön. Sie haben das Wort.

**Herr Nowotsch (Alnylam Germany):** Vielen Dank. Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Erst einmal Entschuldigung für die Verzögerung. Ich dachte, ich wäre schon im Call, war es aber anscheinend nicht. Ich freue mich, die Gelegenheit zu haben, und vielen Dank dafür, dass wir heute vor diesem Gremium sprechen können. Ich glaube, Sie haben das Team von Alnylam schon begrüßt, während ich nicht da war. Ich freue mich, mit Frau Dr. Becker, Frau Dr. Katzenmaier und Herrn Dr. Jedlinski aus den Abteilungen Market Access und der Medizin hier zu sein.

Heute geht es um das Arzneimittel Vutrisiran in der Indikation hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Hier haben wir es mit einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zu tun. Wir haben dennoch entschieden, dass wir umfassende Ergebnisse im Vergleich zur zVT vorlegen wollen.

Vielleicht zunächst zum Krankheitsbild: Die hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist eine aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen führt. Die Patienten leiden an einer rasch fortschreitenden Polyneuropathie, die zu Muskelschwäche und zusätzlich zu einer autonomen Dysfunktion führt und sie schließlich an den Rollstuhl oder an das Bett fesselt. Dadurch kommen weitere Symptome wie zum Beispiel starker, unkontrollierter Durchfall im Wechsel mit Verstopfung hinzu, aber auch kardiale Manifestationen treten auf. Letztlich können nahezu alle Organe betroffen sein. Die Beschwerden haben gravierende Folgen auf den Alltag und das Berufsleben der betroffenen Patientinnen und Patienten und schränken sie in ihrer Autonomie erheblich ein.

Ich denke, alle Anwesenden können sich gut vorstellen, mit welchen physischen, aber auch psychischen Beschwerden und Belastungen diese Patienten tagtäglich konfrontiert sind. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, führt sie innerhalb von noch nicht einmal fünf Jahren

nach dem Ausbruch unweigerlich zum Tod. Oberstes Behandlungsziel ist es, die Erkrankung so früh wie möglich zu stoppen, die Symptome der Polyneuropathie zu stabilisieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Erst seit 2011 stehen zielgerichtete Arzneimitteltherapien zur Behandlung zur Verfügung. Wir können zwischen Arzneimitteln unterscheiden, die den Krankheitsprogress lediglich verzögern, und Arzneimitteln, die einen Stopp der Krankheitsprogression bewirken und die bestehende Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Tafamidis und Inotersen zählen zu den Arzneimitteln, die den Krankheitsverlauf lediglich verlangsamen. Vutrisiran ist dagegen neben Patisiran weltweit das einzige Arzneimittel, unter dem das primäre Therapieziel, ein Stopp der Krankheitsprogression, erreicht wird. Wir haben es hinsichtlich der Wirksamkeit mit zwei Kategorien von Arzneimitteln zu tun, die zu unterschiedlichen Behandlungserfolgen führen und nicht vergleichbar sind.

Unserer Auffassung nach, leitet sich daher Patisiran als alleinige zVT für Vutrisiran ab. Der innovative Wirkmechanismus von Vutrisiran und Patisiran beruht auf dem natürlich vorkommenden Mechanismus der RNA-Interferenz. Die Entdeckung der RNA-Interferenz wurde 2006 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet und steht uns glücklicherweise bereits heute für die Therapie zur Verfügung. Vutrisiran und Patisiran inhibieren mittels der RNA-Interferenz gezielt die Synthese des krankheitsauslösenden TTR-Proteins und setzen damit direkt an der Ursache der Erkrankung an.

Patisiran ist zwar hochwirksam, die Behandlung kann jedoch mit einer Therapiebelastung für den Patienten einhergehen. Patisiran wird alle drei Wochen intravenös verabreicht. Um das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion zu vermeiden, ist eine zeitintensive und belastende Prämedikation erforderlich. Die Behandlung erfolgt daher in spezialisierten Infusionszentren, was für die Patienten oft mit langen Anreisewegen verbunden ist. Hat der Patient schlechte Venen, kann ein Dauerkatheder erforderlich sein. Ich denke es liegt auf der Hand, dass dies neben der ohnehin schon hohen Krankheitslast eine zusätzliche Belastung für die Patienten im Alltag darstellen kann.

Der Bedarf nach einer Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit aufweist und gleichzeitig mit einer geringeren Therapiebelastung einhergeht, ist insbesondere vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der Erkrankung hoch. Mit der Zulassung von Vutrisiran steht erstmalig ein Arzneimittel zur Verfügung, das die hohe Wirksamkeit von Patisiran mit einer erheblich geringeren Therapiebelastung vereint und gleichzeitig ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil aufweist. Vutrisiran ist im Gegensatz zu Patisiran ein RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das aufgrund chemischer Modifikationen eine hohe Beständigkeit aufweist und effizient in die Leberzellen, den Hauptsyntheseort für TTR, aufgenommen wird. Dies ermöglicht eine einfache, nun subkutane Injektion alle drei Monate, nicht mehr eine Infusion alle drei Wochen wie bei Patisiran. Nicht nur die regelmäßigen Infusionen, sondern auch die zeitintensive und belastende Prämedikation fallen unter Vutrisiran weg.

Die Zulassungsstudie HELIOS-A, eine randomisierte, kontrollierte Studie der bestmöglichen Evidenzstufe, belegt die mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran. Anhand validierter patientenrelevanter Endpunkte, die nach einheitlichen Standards erhoben wurden, zeigt sich, dass Vutrisiran nicht nur das Level des krankheitsauslösenden TTR-Proteins im Serum gleichermaßen senkt, sondern die Krankheitsschwere und die Symptomatik der Polyneuropathie in vergleichbarem Ausmaß stabilisiert bzw. sogar verbessern kann.

Auch anhand des Fragebogens Norfolk Quality of Life-DN, der, wie vom G-BA in den vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt, die Lebensqualität misst, wird die vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran ersichtlich. Vutrisiran weist im Vergleich zu Patisiran neben der erheblich geringeren Therapiebelastung entscheidende und für den Patienten relevante Vorteile im Sicherheitsprofil auf. So treten unter Vutrisiran

schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen in einem klinisch relevanten Ausmaß signifikant seltener auf.

An dieser Stelle möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass, wie in der Stellungnahme ausführlich dargelegt, für den Endpunkt schwere Nebenwirkungen alle Kriterien erfüllt sind, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Vutrisiran zu quantifizieren. Auch der Wegfall der Prämedikation und der regelmäßigen Infusionen führt zu einer klinisch relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Wir haben hierzu eine zusätzliche Analyse eingereicht, die die patientenrelevanten Vorteile der subkutanen Applikationsart von Vutrisiran bestätigt.

Kurz zusammengefasst: Vutrisiran stoppt die Krankheitsprogression. Die Behandlung weist eine erheblich geringere Therapiebelastung auf und geht mit einer klinisch relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran ist aus unserer Sicht mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gleichzusetzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Nowotsch. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Herr Nowotsch, Sie haben eine Binnendifferenzierung zwischen zwei Kategorien bei den Wirkstoffen vorgenommen, zum einen diejenigen, die die Progression stoppen, während andere – jedenfalls nach Ihrem Vortrag – das nicht tun. Sie haben auf die Vorteile hingewiesen: Wegfall der Primärmedikation, Entbehrlichkeit der Infusionen, stattdessen nur eine Einzelspritze, hätte ich fast gesagt, in regelmäßigen Abständen und das bessere Sicherheitsprofil. Meine Frage an die Klinikerinnen und Kliniker: Gibt es unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen, die Herr Nowotsch in die beiden Gruppen aufgeteilt hat – ich wäre dankbar, wenn Sie dazu auch etwas sagen könnten –, ein spezielles Patientenkollektiv, für das Vutrisiran besonders infrage kommt? Oder muss das im Einzelfall von Fall zu Fall entschieden werden? Wer könnte oder möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat melden. Ich sehe Frau Dr. Dohrn, die sich gemeldet hat. Frau Dohrn, bitte.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Vielen Dank. Das war eine umfangreiche und gute Zusammenfassung. Tatsächlich ist es so, dass vor Vutrisiran keine Head-to-Head-Studien vorlagen, sodass man nicht sagen konnte, welches der Medikamente objektiv gesehen besser ist als die anderen. Alle Medikamente haben den Progressionsstopp zum Ziel. Neu ist aufgrund der HELIOS-A-Studie, dass Patisiran und Vutrisiran im gleichen Design direkt miteinander verglichen worden sind, sodass man sehen kann, dass Vutrisiran dem Patisiran an Nutzen für die Patienten anhand dieser Daten nicht unterlegen ist. Die Sicherheitsaspekte hat Herr Nowotsch dargestellt.

Sie haben nach den Patientenkohorten gefragt. In Deutschland ist es so, dass es eine extrem seltene Erkrankung ist, also nicht endemisch. Die meisten Patienten erkranken erst in einem relativ fortgeschrittenen Erwachsenenalter, die meisten jenseits der 50 Jahre. Das bedeutet erstens, dass es länger dauert, bis an eine genetische Erkrankung gedacht wird, und zweitens, dass diese Menschen schon mehr Komorbiditäten über das Leben angesammelt haben. Das heißt, die bringen ihr eigenes, individuelles Risikoprofil mit, zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, dass man auch noch einen Diabetes oder einen Bluthochdruck hat. Das ist bei diesen Patienten relativ gesehen hoch.

Das ist in den Studien zu Patisiran und Vutrisiran gut abgebildet. Das waren zum Teil late-onset Patienten, nicht nur early-onset Patienten. Tatsächlich bringt es die Real-Life-Situation mit sich, dass man mit den Patienten immer eine Einzelfallentscheidung durchführen muss, weil es individuelle Risikoprofile gibt. Besonders profitieren Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel keinen ganz so guten Venenstatus mehr haben und deshalb mit Infusionen Probleme hätten, die deshalb alternativ sogar einen Port bräuchten, oder Patienten, die mit

einer langfristigen Prämedikation Probleme hätten. Das sind die, die besonders profitieren würden. Aber letztendlich ist es eine Einzelfallentscheidung, auch unter Berücksichtigung der anderen Medikamente, aufgrund der Tatsache, dass es nicht für alle Studien Head-to-Head-Vergleiche gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Gibt es dazu noch Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Frau PD Dr. Hahn oder Herr Professor Skripuletz?

**Frau PD Dr. Hahn (ACCB):** Ich schließe mich dem an, was Frau Dohrn gesagt hat. Ja, es gibt keine Head-to-Head-Studien. Trotzdem gibt es zumindest Daten, die uns ein Gefühl dafür geben, in welchem Stadium Patienten auf eine Therapie ansprechen, insbesondere für Tafamidis, dass Patienten, die in endemischen Regionen wie Portugal leben, tatsächlich ein gutes Ansprechen zeigen, wenn sie früh behandelt werden. Das sind aber nicht die Patienten, die wir hier in Deutschland sehen. Frau Dohrn hat es gerade gesagt, die Patienten sind deutlich älter, zeigen häufig ganz andere Mutationen, als die Gründermutation. Wir wissen, dass Patienten ab einem bestimmten Stadium eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit haben, auf dieses Medikament nicht mehr anzusprechen. Das spielt in der primären Einstellung der Patienten eine Rolle. Man kann es aber unter dem subsummieren, was Frau Dohrn gerade als individuelle Entscheidung nannte.

Die anderen Dinge, kurze Infusionsintervalle, vor allem bei Patienten, die eher mittelalt sind, im Berufsleben stehen, wo das mit Einschränkungen verbunden ist, sind bereits genannt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hahn. – Herr Professor Skripuletz, noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie):** Ja, gerne. Grundsätzlich ist es so, dass bei ... (akustisch unverständlich) Erkrankungen, je seltener eine Therapie angesetzt werden muss, desto mehr Vorteile hat man dadurch. Das hat viele positive Aspekte. Es gibt auch wenige Patienten, die gerne in die Klinik kommen. Das darf man nicht vergessen. Wenn jemand regelmäßig alle drei Wochen zu einer Infusion kommt, hat es auch soziale Aspekte, dass sich Patienten untereinander verabreden und treffen. Das hat Vorteile, aber die Gesamtheit der Patienten ist nicht gerne so häufig im Krankenhaus. Wenn es die Möglichkeit gibt, eine Therapie einmal im Quartal durchführen zu lassen, bietet es Vorteile sowohl für die Patienten, die einem Beruf nachgehen, als auch Patienten, die besonders betroffen sind, die vielleicht immobil sind, sodass ein Krankentransport notwendig ist, um in die Klinik oder eine bestimmte Spezialambulanz zu fahren. Letzten Endes hat man hier den großen Vorteil für die Mehrzahl der Patienten bis auf wenige Ausnahmen. Diese Ausnahmen gibt es. Es gibt Patienten, die gern zum Arzt kommen und häufig untersucht werden, weil das auch Sicherheitsaspekte bietet.

Es gibt aus anderen Studien zu anderen Indikationen Daten, die zeigen, dass placebokontrollierte Patienten, die häufig gesehen werden, einen gewissen Vorteil haben, sodass es Vorteile bietet, wenn der Patient häufig vom Arzt untersucht wird. Aber im Großen und Ganzen hat es Vorteile, wenn man die Klinik nicht häufig aufsucht, sodass aus meiner Sicht die meisten Patienten dafür infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Frau Dohrn, ich sehe, Sie haben die Hand oben. Ist die noch von oben, oder ist das eine neue Wortmeldung?

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Das ist eine neue Meldung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte. Dann dürfen Sie noch einmal.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Danke schön. Ein Aspekt, den Herr Skripuletz angesprochen hat und den ich sehr wertvoll finde, ist die Häufigkeit der Arztbesuche; denn wir dürfen nicht vergessen, dass das eine erbliche Erkrankung ist und dass die Patienten zum

Teil andere Familienmitglieder schon an dieser Erkrankung haben leiden und versterben sehen, dass sie also mit einer sehr hohen Grundbelastung überhaupt in diese Diagnose hineingehen und dass unser Hauptziel am Ende ist, dass die ein möglichst normales gesundes Leben führen können. Da spielt es schon eine Rolle, ob man alle drei Wochen zur Infusion oder alle drei Monate zur Spritze kommen muss, weil man sich eher auf das Gesundsein fokussieren kann, als auf sein Kranksein limitiert zu werden. Man kann zum Beispiel auch einmal länger reisen. Man muss nicht den ganzen Alltag nach diesen Infusionsgaben planen. Das sind Aspekte, die in Studien nicht so gut quantifizierbar sind, die wir aber im echten Leben als sehr bedeutend werten. Das hat Herr Skripuletz eben schon angedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohm. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV, dann Frau Teupen von der PatV, Frau Hager vom GKV-SV und Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Das Medikament ist zur Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen. Ist vom Wirkmechanismus von Patisiran oder Vutrisiran davon auszugehen, dass das auch bei der Begleiterkrankung der Kardiomyopathie wirkt? Bei dem SMQ Herzinsuffizienz zeigt sich zumindest ein Vorteil für Vutrisiran. Die Frage geht sowohl an die Kliniker als auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist davon auszugehen, dass das vom Wirkmechanismus auch bei dieser weiteren Erkrankung, der Kardiomyopathie, eine Rolle spielt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Frau PD Dr. Hahn hat sich gemeldet.

**Frau PD Dr. Hahn (ACCB):** Die kurze Antwort ist Ja. Die Daten liegen noch nicht vor, aber es gibt die HELIOS-B-Studie, die etwa zeitgleich mit der HELIOS-A-Studie gestartet ist, bei der wir wie gesagt noch etwas länger warten müssen, bis eine finale Auswertung kommt. Aber die ersten Daten zeigen, dass es einen positiven Einfluss hat, und rein mechanistisch ist es nachvollziehbar, dass es bei der Systemerkrankung auf andere Manifestationen wirkt, auch wenn das in Studien bisher nicht detailliert quantifiziert wurde, sondern sich auf Herz und Nerv bezieht. Wo es nicht wirkt, das ist für uns Kliniker auch interessant, ist das ZNS, das zentrale Nervensystem, weil es die Blut-Hirn-Schranke hochwahrscheinlich nicht penetrieren kann, und wo es hochwahrscheinlich auch nicht wirkt, ist das Auge. Es gibt Patienten in Abhängigkeit vom Genotyp, die eine Manifestation am Auge zeigen können. Das sind Limitierungen. Das betrifft aber alle Medikamente.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hahn. – Gibt es dazu Ergänzungen von den Klinikern? – Ich sehe nichts. Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Vielleicht noch eine Nachfrage: Bezog sich das auf alle Medikamente nur auf das Auge oder auch auf das Hirn, weil Sie die Blut-Hirn-Schranke nannten? Wie ist das mit den anderen Medikamenten? Können die die Blut-Hirn-Schranke überwinden?

**Frau PD Dr. Hahn (ACCB):** Nicht relevant. Für Patisiran und Inotersen wissen wir, dass sie das nicht tun. Für Vutrisiran gehen wir nach aktuellem Stand auch davon aus, dass es das nicht tut. Für Tafamidis rein von der pharmakologischen Zusammensetzung würde man eine minimale Penetranz durch die Blut-Hirn-Schranke vermuten. Das ist aber bisher zu keinem Zeitpunkt quantifiziert worden, und ob das eine klinische Relevanz hat, ist zum jetzigen Zeitpunkt völlig unklar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wollen Sie das ergänzen, Herr Skripuletz oder Frau Dohrn? – Frau Dohrn.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Ich kann mich dem nur anschließen. Die Blut-Hirn-Schranke ist aktuell eine Limitation, weil nur sehr kleine und möglichst ungeladene Moleküle darüber gehen können, und RNA-Partikel sind negativ geladen. Das heißt, sie können nicht

über die Blut-Hirn-Schranke gehen. Bei Tafamidis gab es, glaube ich, eine Studie, die ungefähr gezeigt hat, dass 1,5 Prozent der Serumspiegel im Liquor nachzuweisen waren von dem Medikament. Das ist sehr wenig und wird nach der gängigen Kinetik des Transthyretinzerfalls nicht ausreichen, um das Tetramer ausreichend zu stabilisieren.

Ein Effekt ist, das hat Frau Hahn richtigerweise angesprochen, dass die Produktion des Transthyretins das Nervensystem und das Auge betrifft, dass die auch im Nervensystem stattfindet. Das ist das Problem; denn alles, was systemisch zirkuliert und in der Leber produziert wird – 90 Prozent der TTR-Produktion –, wird von Vutrisiran sehr gut erreicht und sehr erfolgreich gesenkt. Aber der 10-prozentige Anteil, der an anderen Orten jenseits der Blut-Hirn-Schranke produziert wird, kann aufgrund der Pharmakokinetik nicht erreicht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Darf ich nachfragen?

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

**Frau Bickel:** Wie oft kommt eine Hirnbeteiligung vor? Das war noch eine Anschlussfrage, die sich für mich ergeben hat.

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

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Insgesamt primär im Krankheitsverlauf sehr selten. Das sind bestimmte Mutationen, also eine Handvoll Mutationen. Insgesamt sind über 130 Mutationen bekannt. Es gibt ungefähr eine Handvoll Mutationen, die jeweils mit dem primären ZNS- und Augenphänotyp assoziiert sind. Man muss aber davon ausgehen, dass bei einer längeren Lebenserwartung langfristig irgendwann im Verlauf 90 Prozent mit anderen Mutationen eine ZNS- und Augenbeteiligung erwerben werden, aber das geht nur dadurch, dass sie jetzt nicht mehr primär an der Erkrankung versterben. Das ist letztendlich ein Therapieerfolg. Sie werden alt genug, als dass sie irgendwann nach vielleicht zehn, 15 Jahren – das wissen wir nicht, so lange gibt es diese Medikamente noch nicht – möglicherweise eine ZNS-Beteiligung erwerben werden.

Warum denken wir das? Weil es Lebertransplantierte Patienten gibt, bei denen so gesehen schon eine Gentherapie stattgefunden hat, indem die Leber, die die Mutation herstellt, ausgetauscht wurde. Da hat man in bestimmten Kohorten zeigen können, allerdings wenig bei Patienten aus Deutschland, dass es irgendwann nach längerer Zeit bei einigen dieser Patienten zu ZNS- und Augenmanifestationen kommt. Das heißt, das ist ein Problem, das auf uns zukommt, das aber voraussetzt, dass die Patienten überhaupt erst einmal so alt werden können. Genau genommen ist das ein Problem, das einen Therapieerfolg darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Das war, glaube ich, jetzt klar, Frau Bickel, oder? – Wunderbar. Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. Wir haben eine Frage zu dem Vorteil, der sich aus der Darreichungsform ergibt, also drei Wochen versus drei Monate und Infusion versus Spritze. Die Frage geht an die Kliniker und den pharmazeutischen Unternehmer. Das müsste sich theoretisch auch in der Lebensqualität oder in der VHS-Skala widerspiegeln. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen.

Zu einer anderen Frage, bei der es anscheinend ein Umdenken beim IQWiG gegeben hat: Ist dieser Norfolk QoL-DN der Lebensqualität oder der Morbidität zuzuordnen? Dazu würde uns die Einschätzung Ihrerseits interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe wieder Frau Dohrn.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Das ist eine sehr gute Frage, finde ich. Damit habe ich mich in meiner Stellungnahme beschäftigt. Der Norfolk quality of life score dient schon der Erfassung der Lebensqualität, allerdings krankheitsspezifisch. Er ist für die diabetische

Neuropathie entwickelt und in umfangreichen Studien mehrfach für die TTR-Amyloidose validiert worden. Er besteht aus 46 Items, und die beziehen sich zu einem großen Anteil auf die neuropathiespezifische Lebensqualität, also welchen Einfluss Neuropathiesymptome haben, und auf weitere, aber im weitesten Sinne gesundheitsbezogene Aspekte.

Es wird nicht spezifisch erfasst, welchen Anteil die Therapie auf die Lebensqualität hat. Das ist etwas, was, denke ich, in einer Studie in einem solchen Design nicht einfach zu erfassen ist, vor allem, weil in dem Kontext Patisiran und Vutrisiran nicht verblindet gegeben werden konnten, sondern es war klar, wer in einem solchen Setting was bekommt. Das heißt, die Lebensqualitätseffekte, die durch die unterschiedliche Applikationsform erreicht werden können, denke ich, kann man aus meiner Sicht jetzt noch nicht absehen. Ich denke, dass das eher an den Aspekt heranreicht, den wir eingangs angesprochen haben, dass sich die Teilhabe am aktiven Leben und die freie Entfaltungsmöglichkeit der Betroffenen eher über einen Zeitraum, der länger als 18 Monate beträgt, zeigen wird.

Ich habe aus klinischer Erfahrung den Eindruck, dass der Unterschied groß sein wird, aber dass man den nicht mit einem Score wie dem Norfolk quality of life score allein abbilden kann. In Portugal sind an einem großen Zentrum schon Studien zu Themen wie Ängstlichkeit, Familienplanung, Berufsplanung, Zukunftsoptimismus usw. gemacht worden, aber eher auf die Krankheit allgemein und nicht auf die Therapie bezogen. So etwas wird man langfristig machen müssen, denke ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dohrn. – Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Hager vom GKV-SV.

**Frau Hager:** Guten Tag auch von mir! Ich habe eine Frage zur Darreichungsform. Vutrisiran wird trotz der subkutanen Anwendung nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Das wird in der Fachinformation explizit so festgelegt. Bei anderen subkutanen Anwendungen erkennt man, dass das der Patient oder die Patientin spätestens nach einer Schulung auch selbst machen kann. Woran liegt es, dass das hier anders ist? Liegt das daran, dass es nur alle drei Monate verabreicht wird und dann sowieso eine Kontrolluntersuchung notwendig ist? Oder gibt es dafür noch einen anderen weiteren Grund?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte dazu etwas sagen? pU? – Herr Professor Skripuletz.

**Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie):** Wie die Entscheidung getroffen wurde, kann ich nicht angeben, aber es ist sinnvoll, bei einem Medikament, das alle drei Monate verabreicht wird, dass sich der Betroffene in der Klinik oder beim behandelnden Arzt vorstellt. Wir haben die Verpflichtung, dass wir die Patienten einmal im Quartal sehen. Es macht Sinn, dass der Patient, wenn er sich sowieso bei einer Untersuchung vorstellt, das Medikament appliziert bekommt. Die meisten Medikamente, die subkutan verabreicht werden, erfolgen nach einer gewissen Schulung in Eigenregie. Aber es gibt Ausnahmen.

Es gibt Medikamente, die zum Beispiel für die Multiple Sklerose zugelassen sind, die mit bestimmten Komplikationen einhergehen können, sodass diese auch in der Klinik erfolgen sollen, die in einem gewissen Abstand verabreicht werden. Aber in diesem Fall finde ich es in der Tat sehr sinnvoll. Sonst würden wir die Patienten vielleicht nicht mehr sehen, wenn sie sich nicht vorstellen. Es gibt zu anderen Indikationen noch Medikamente, die einmal im Jahr verabreicht werden. Das gibt es auch. Da gibt es die Problematik, dass die Patienten nicht einmal im Quartal den behandelnden Arzt aufsuchen und das mit Komplikationen einhergehen kann. Wie die Entscheidung technisch getroffen wurde, weiß ich nicht, aber ich finde es als Arzt sinnvoll, dass es in der Klinik oder beim Behandler stattfindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Hager:** Der Hintergrund meiner Frage war, ob hier auch von Komplikationen auszugehen ist. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer auch etwas dazu sagen. Wissen Sie mehr zum Hintergrund, warum diese Entscheidung so getroffen wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Jedlinski.

**Herr Dr. Jedlinski (Alnylam Germany):** Mit Vutrisiran kommt es zu deutlich weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Infusion oder der Prämedikation stehen. Das möchte ich hierzu noch ergänzen. Darf ich nachher noch einmal die Frage zu der Lebensqualität adressieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Das dürfen Sie sofort.

**Herr Dr. Jedlinski (Alnylam Germany):** Die Patientenpräferenz wurde sehr wohl in einem Patient Preferences Survey abgefragt. Das waren die Patienten, die nach 18 Monaten auf Patisiran zu Vutrisiran gewechselt wurden. Die wurden befragt, welche der beiden Behandlungen sie bevorzugen. Hier haben knapp 90 Prozent der Patienten angegeben, dass sie die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran bevorzugen. Ein Drittel der befragten Patienten gab zudem an, geringere Ängste und Sorgen mit der subkutanen Applikation zu haben. Auch die EMA hat aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile einen signifikanten Benefit für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran ausgesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jedlinski. – Ergänzend dazu Frau Becker, auch vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Zu der Frage, ob es Sicherheitsbedenken bei der Verabreichung von Vutrisiran gibt, möchte ich gern auf die Patienten verweisen, die eine Reaktion an der Injektionsstelle hatten. Das waren vergleichsweise wenig Patienten unter Vutrisiran, insgesamt nur fünf. Jeder dieser Patienten hat auch nur ein einziges Ereignis berichtet. Die Ereignisse waren alle mild und moderat in ihrer Ausprägung. Es kam zu keinen Abbrüchen. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass es bei der Verabreichung von Vutrisiran zu Sicherheitsbedenken kommen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Es gibt keine Anmerkungen mehr dazu. Dann Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich würde gern zu einem anderen Thema übergehen, und zwar auch zur Erfassung der Morbidität, aber da auf den NAS und NAS7 eingehen. Herr Skripuletz, Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme dazu sehr ausführlich geäußert. Wir haben uns mit dem Thema schon einmal bei Patisiran sehr intensiv beschäftigt. Es ist mir auch in Erinnerung, dass insbesondere die Erfassung der Muskelkraft in diesem Fragebogen einen überwiegenden Anteil hat, was die Punktezahl anbetrifft. Danach kommen die Sensitivitätsprüfungen und unter ferner liefen ganz marginal die Reizleitungsgeschwindigkeit und die Reflexe.

Nun habe ich mir Gedanken gemacht, wie diese Muskelkrafterfassung läuft. Wir haben einen anderen Endpunkt, den wir letztendlich auch als Muskelkraft erfassen. Das ist sicherlich nicht die Kondition, das ist der 6-Minuten-Gehtest. Der aktive Teil des Patienten besteht darin, dass er geht. Das Starten, Stoppen und Messen erfolgt durch eine Messperson, einen Untersucher. Dazu gibt es auch ein Manual. Vielleicht können Sie uns beschreiben, wie das Messen der Muskelkraft – man hat mit dem 6-Minuten-Gehtest nur die Beinkraft erfasst – zum Beispiel in den Armen oder Händen erfasst wird. Ich nehme an, dass das Teil dieses NAS ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer kann dazu ausführen? – Bitte, Herr Skripuletz.

**Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie):** Es ist insgesamt sehr schwierig, den Krankheitszustand des Patienten zu erfassen, weil sich die Patienten je nach Betonung der Extremitäten, die Sie eben erwähnten, ob eher die Arme oder die Beine oder manchmal auch ein Arm betroffen sind, unterscheiden. Wir sind immer noch dabei, auch für die CTP, die eine sehr häufige Erkrankung ist, den richtigen Test zu erfassen, den man angeben kann und der einfach, vielleicht auch in einer neurologischen Praxis durchzuführen ist. Das ist schwierig.

Wir führen bei uns in der Klinik sechs verschiedene Tests durch. Pro Quartal erfolgen sechs verschiedene Untersuchungstechniken, einerseits, um die Beine zu untersuchen. Wir lassen unsere Patienten bei der Polyneuropathie 100 Meter gehen. Bei weiteren Erkrankungen lassen wir unsere Patienten sogar 500 Meter auf Zeit gehen. Da läuft jemand neben dem Patienten und schaut sich an, wie der Patient geht, ob er auch einmal stolpert. Der eine ist eher an den Beinen betroffen, der andere eher an den Armen. Es gibt Erkrankungen, die dazu führen, dass sich die Neuropathie an einem Arm manifestiert, sodass letztendlich nur der rechte Arm verlorenght. Das können Sie in einem Gehstest nicht erfassen. Das ist einfach so, sodass letztendlich die Handkraft auch untersucht wird.

Natürlich muss man sich in einer Studie für einen Test entscheiden, der dann als primärer Endpunkt genommen wird. Das geht nicht anders. Aber es ist unheimlich schwer, alles zu erfassen. Es gibt immer noch nicht den perfekten Test, sodass auch der R-ODS eingesetzt wird. Das ist ein Patientenfragebogen, der nicht selten als Parameter angenommen wird. Es gibt Erkrankungen, bei denen das, was der Patient angibt, sogar als primärer Outcome-Parameter genommen wird. Bei den Myasthenie-Studien zum Beispiel wird der MG-ADL, das ist letztendlich der Fragebogen, der die Aktivität des Patienten, also die subjektive Angabe des Patienten, als primären Endpunkt erfasst, für den Ausgang einer Studie genommen, was auch zu diskutieren ist, ob das gut oder schlecht ist. Aber es ist unheimlich schwer. Dann versucht man, durch verschiedene Tools einerseits die Kraft zu erfassen, auch die Sensibilität, vielleicht noch die Gehgeschwindigkeit.

Perfekt wäre ein Test, der alles erfasst, sowohl die Beweglichkeit als auch die Messung der Handkraft. In diesem Fall ist es so, dass die Patienten mit der hereditären Transthyretin-Amyloidose unbehandelt alle Lähmungen der Arme und Beine entwickeln, sodass die Messung der Muskelkraft sehr wichtig ist. Unbehandelt werden die Patienten schlechter, und irgendwann verlieren sie die Gehfähigkeit und sind nicht mehr mobil, sodass die Erfassung der Muskelkraft bedeutsam ist. Die Muskeleigenreflexe sind etwas, was man bei der Polyneuropathie misst, ob sie vorhanden sind oder nicht. Aber das ist von keiner klinischen Relevanz. Das ist eine neurologische Untersuchung, genauso wie die Messung der Nerven, die Messgeschwindigkeit, wie weit der Nerv beschädigt ist, einerseits von der Ummantelung, andererseits der Nerv selbst.

Das sind für den Arzt wertvolle Parameter. Manchmal kann man klinisch nicht alles erfassen, aber das ist für den Patienten nicht relevant. Für den Patienten ist gerade bei dieser Erkrankung die Muskelkraft das Relevanteste, ob er aufgrund seiner Muskelkraft noch befähigt ist, seine Arme und Beine einzusetzen. Unbehandelt erleiden die meisten Patienten Lähmungen. Bei diesem Krankheitsbild gibt es auch Schmerzen und sensible Störungen. Je nachdem, wie mein Test designt ist, desto besser oder schlechter ist er. Man kann natürlich nicht den einen Test für ein bestimmtes Krankheitsbild nehmen, aber wir haben Schwierigkeiten, bei vielen Indikationen den perfekten Test zu definieren. Wir versuchen gerade, bei den immunvermittelten Polyneuropathien diesen einen Test an die Hand zu geben und zu sagen, mit diesem Test kommt man am besten voran, ohne dass man viel Zeit verliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Jetzt habe ich Frau PD Dr. Hahn, die sich dazu noch gemeldet hat, danach Frau Dohrn.

**Frau PD Dr. Hahn (ACCB):** Vielleicht eine kurze Ergänzung: Ich glaube, Sie haben es den Ausführungen von Herrn Professor Skripuletz entnommen, dass dieses gesamte Feld für uns Kliniker eine große Herausforderung ist und dass wir uns in Zeiten der Zulassung von Medikamenten, die real eine Verbesserung machen, indirekt Gedanken über die neuen Verlaufsmarker der Zukunft machen müssen. Vielleicht noch einmal kurz zu den einzelnen Domänen:

Natürlich hat die Kraft der Patienten eine Relevanz, und sie wird in dem Score sehr feinteilig erhoben. Es wird sogar quantifiziert, ob es eine 25-prozentige, 50-prozentige, 75-prozentige Einschränkung der Kraft ist. Sie merken schon, da ist eine gewisse Kleinteiligkeit dabei, die extrem wertvoll für Studien ist, die aber fast schon eine gewisse Untersuchervariabilität vorsuggeriert. Diese Scores für CTP und viele andere Erkrankungen sind von Herrn Dick aus Rochester entworfen und immer wieder modifiziert worden. Es ist für die Studien so, dass die Untersucher in den Studien vorher ein umfangreiches Training durch die Arbeitsgruppe von Herrn Dick mit dem Ziel durchlaufen mussten, die Untersuchervariabilität so gering wie nur möglich zu halten.

Trotzdem kann man diese Herausforderung der Variabilität nicht komplett ausschalten, aber wie gesagt, das ist unbehandelt eine Erkrankung, die zum deutlichen Progress führt, der sich sicher in diesen Scores abbildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Hahn. – Frau Dohrn auch dazu.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Auch von meiner Seite anschließend: Es stimmt, dass die Motorik mit 192 von 304 Punkten einen besonderen Stellenwert in diesem Score hat, was, denke ich, wichtig ist, weil das etwas ist, was man klinisch mit am besten objektivieren kann, auch wenn es sicher Untersucherabhängig ist; absolut. Dazu kommt, dass drei motorische und zwei sensible Nervneurographien durchgeführt werden und dass auch eine quantitativ sensorische Testung im Sinne der Druckschmerz- und der Hitzeschmerzschwelle Teil des Scores war.

Das ist sicher kein sehr umfangreiches Protokoll, das auch nicht den kompletten sensiblen Status abbildet, aber es ist immerhin eine relativ gut quantifizierbare Methode bei einem sonst sehr schwer objektivierbaren Wert, nämlich den Empfindungsschwellen. Das heißt, es ist ein gut validierter Score, der, wie Frau Hahn sagte, spezifisch für dieses Krankheitsbild immer weiterentwickelt wurde. Wir haben in verschiedenen Studien gesehen, wie sich zum Beispiel die Placebogruppen verhalten haben, die sehr gut die national history der sehr schweren Erkrankung abbilden, sodass man sagen kann, für ein solches Studiensetting unter den gegebenen Umständen bei einer so komplexen und rasch fortschreitenden Erkrankung ist das doch ein sehr guter Score, der die Neuropathieschwere gut abbildet.

Zu Beginn war auch der 6-Minuten-Gehtest als anderer Wert genannt worden. Ich denke, dass das ein sehr wertvoller Test ist, weil er die Performance, die Gehfähigkeit abbildet, aber er kommt auch mit Limitationen. Zum Beispiel ist die Gehfähigkeit bei dieser Erkrankung durch sehr viele verschiedene Aspekte beeinträchtigt, einmal durch distale Paresen, also durch die fehlende Muskelkraft – das ist etwas, was eben gesagt wurde –, zusätzlich aber durch eine afferente Ataxie. Das heißt, durch fehlende sensible Informationen entsteht eine Gangunsicherheit.

Dann kommt eine orthostatische Dysfunktion dazu. Das heißt, die Patientinnen und Patienten haben, wenn sie in stehender Position sind, oft Schwindel, weil das Blut bildlich gesehen in die Beine sackt. Auch das beeinträchtigt die Gehfähigkeit, und es ist eine Systemerkrankung. Das heißt, sie sind ab einem gewissen Zeitpunkt herzkrank. Auch das wird im 6-Minuten-Gehtest auf jeden Fall abgebildet.

Auf der einen Seite ist das ein Test, der die Gesamtpformance der Patienten gut abbildet, aber für die Neuropathieschwere überhaupt nicht spezifisch ist. Deshalb ist es wichtig, unterschiedliche komplementäre Tests in einem Studiendesign zu verwenden, um das in der

Summe differenziert betrachten zu können. Dabei ist der ... (akustisch unverständlich) Score sicher für die Neuropathieschwere der spezifische.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Jetzt habe ich noch Frau Dr. Becker vom pU dazu. Danach würde ich Frau Wenzel fragen, ob die Frage beantwortet ist, dann wäre Frau Preukschat an der Reihe. – Frau Wenzel-Seifert mit einer Nachfrage.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich muss gestehen, ich bin keine Neurologin. Für Sie ist das wahrscheinlich ganz selbstverständlich. Ich hätte ergänzend noch gern gewusst, wie die Muskelkraft rein praktisch gemessen wird. Was macht man, um die Muskelkraft im Arm zu beurteilen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Dohrn.

**Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen):** Es gibt etablierte Kraft gerade nach dem Medical Research Council. Das ist eine britische Klassifikation, die standardisiert als Einzelkraftprüfung erhoben wird. Es hängt ein wenig von den Muskelgruppen ab, wie man das genau testet. Nehmen wir einmal das Bein oder den Fuß, dann kann man schauen, ob Patienten den Fuß gegen vollen Widerstand ganz normal anheben oder ob sie ihn vielleicht gar nicht bewegen können; also ist er voll gelähmt. In dem Umfang teilt man Kraftgrade ein. Gegen wie viel Widerstand kann jemand bewegen? Diesen Widerstand kann man entweder selbst mit der Hand aufbringen, das ist der Standard, wie man das macht. Dafür werden Untersuchende in Studien, aber auch im normalen klinischen Setting ausgebildet und trainiert. Oder man kann es zum Teil mit Dynamometern in Newton messen. Da gibt es unterschiedliche Voraussetzungen und Klassifikationen.

Aber der Standard ist, dass man das mit einer Einzelkraftprüfung macht und sagt zum Beispiel, der Patient kann gegen vollen Widerstand, dann 25 Prozent usw., was Frau Hahn eben sagte, oder zum Beispiel nur gegen die Schwerkraft, gegen keinen Widerstand, oder man kann nur eine leichte Muskelkontraktion sehen oder tasten. Das wäre dann Kraftgrad 1. Oder es kommt zu gar keiner Bewegung. Das ist standardisiert etabliert und ein essenzieller Bestandteil der Ausbildung in der Neurologie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Frau Preukschat, IQWiG.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank an alle für die spannende Diskussion bis hierhin. Ich habe einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer die Erhebung der Nebenwirkungen betreffend. Sie haben einige unserer Fragen und Kritikpunkte aus der Dossierbewertung bereits in Ihrer Stellungnahme beantwortet, zum Beispiel die Frage, ob die Beobachtungsdauern identisch waren, ob Imputationen stattfanden. Sie haben auch eine neue Auswertung für die infusionsbedingten Reaktionen geliefert. Vielen Dank dafür.

Dennoch habe ich einige offene Fragen. Ich beginne einmal mit der ersten: Sie haben in Ihrem Studienprotokoll für die Auswertung der schweren UE eine Definition verwendet, die wortwörtlich der Definition des National Cancer Institute, das die CTCAE-Terminologie entwickelt hat, folgt. Aus diesem Grund haben wir diese Einteilung akzeptiert. Es ist bekannt – und in onkologischen und nichtonkologischen Studien wurde das bereits erfolgreich angewendet –, dass die Terminologie ereignisspezifische, also preferred term-spezifische Einteilungen für Schweregrade, zum Beispiel für Durchfall, basierend auf der Anzahl der Durchfälle pro Tag bereitstellt.

Mich interessiert, warum Sie es bei der Einteilung im Studienprotokoll übergreifend gelassen haben und warum Sie nicht auf eine PT-spezifische Schweregradeinteilung gegangen sind.

Den Formulierungen kann ich entnehmen, dass Sie sich bei der Definition an sich schon an CTCAE orientiert haben. – Das wäre die erste Frage.

Ich habe noch zwei weitere Fragen. Wir sind gewohnt, in der Dossierbewertung Auswertungen bei der primären SOC-Zuteilung gemäß MedDRA zu bekommen. Das nennt sich, glaube ich, im Studiensprech Auswertung by Primary SOC. Wir waren etwas verwundert, dass das PT infusionsbedingte Reaktionen einer anderen SOC in Ihren Auswertungen zugeordnet war, nämlich der SOC Erkrankung des Immunsystems und nicht der primären SOC gemäß MedDRA. Können Sie das noch einmal kurz erklären und bestätigen, dass dies das einzige PT war, das nicht der primären SOC gemäß MedDRA zugeordnet war?

Noch eine letzte Frage: Wir haben die Situation, dass wir eine 3 : 1-Randomisierung haben. Das heißt, jedes Ereignis, das auf Patisiran-Seite passiert, hat in dieser Konstellation ein ganz besonderes Gewicht, sowohl für die Signifikanz der Nebenwirkungsendpunkte als auch für das Ausmaß. Wenn man sich eine größere Datengrundlage zu UE bei Patisiran wünscht, kann man auf die APOLLO-Studie schauen. Die Frage wäre: Haben Sie dort die gleiche Einteilung für schwere UE verwendet wie in der Vutrisiran-Studie? Wie erklären Sie, dass in der APOLLO-Studie, wenn ich das richtig gesehen habe, keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen unter Patisiran aufgetreten sind, das aber in der HELIOS-Studie der Fall ist?

Das war eine ganze Reihe von Fragen. Ich wiederhole gern noch einmal, wenn das zu viel auf einmal war und bedanke mich schon im Voraus für die Antworten. – Danke

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Beginnen wir mit Frage 1. Wer möchte dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Vielleicht beginne ich mit der mittleren Frage, der Zuordnung zu den SOC-Immunreaktionen bzw. Erkrankung des Immunsystems und den infusionsbedingten Reaktionen. Diese Zuordnung ist vielleicht eine Sonderstellung in der Auswertung der UE; denn den PT-Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion liegen symptomatische PT zugrunde, die in diesem PT zusammengefasst wurden. Darauf bezog sich die Nachauswertung, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, wo wir bei weiteren SOC und einem weiteren PT einen statistisch signifikanten Vorteil für Vutrisiran gesehen haben.

Die Zuordnung zu der SOC Erkrankung des Immunsystems macht hier insofern Sinn, als dass davon auszugehen ist, dass diese Infusionsreaktionen durch die Reaktion des Immunsystems getriggert werden. Vielleicht können sich dazu die Kliniker noch äußern. Insofern stellt dieses PT der Reaktionen im Zusammenhang mit den Infusionen eine Sonderstellung dar. Daher die Zuordnung zu dem SOC Immunreaktion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frage eins, Frage drei?

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Ich mache kurz mit der ersten Frage weiter, der Frage wie die Einteilung der Schweregrade in der Studie vorgenommen wurde. Es ist in dieser Indikation üblich, nicht die feinteilige Einteilung in die CTCAE-Grade zu machen, sondern entsprechend dem allgemeinen Wortlaut der CTCAE-Kriterien zu folgen. Dies wurde bei HELIOS angewandt. Die Prüfärzte wurden über das Studienprotokoll, aber auch über eine entsprechende Schulung gebrieft, sodass hier eine einheitliche Bewertung vorliegt und deshalb der Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse valide erhoben und dargestellt wurde und sich so der Vorteil für Vutrisiran, der sich für diese schweren unerwünschten Ereignisse zeigt und sich darüber hinaus auch in einem Vorteil für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse niederschlägt, sich so quantifizieren lässt und im Gesamtmaß einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch zur ersten Frage. Frau Preukschat, können Sie sie noch einmal wiederholen?

**Frau Preukschat:** Sehr gerne. Vielen Dank für die Antworten bis hierhin. Ich habe noch gefragt, ob in der APOLLO-Studie die schweren UE gemäß der gleichen Definition erhoben wurden, weil wir dort etwas abweichende Ergebnisse unter Patisiran sehen, und ob Sie eine Erklärung dafür haben, warum in der APOLLO-Studie keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen auftraten. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Meines Wissens wurden die schweren unerwünschten Ereignisse in der Studie APOLLO ebenfalls basierend auf diesen Kriterien erhoben.

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

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Dann verbleibt noch die Sache mit den Infusionsreaktionen, aber das reicht mir soweit erst einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Wenzel, haben Sie noch eine Frage? – Nein, die war abgearbeitet. Dann gibt es keine Fragen mehr.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit – es war fast eine ganze Stunde –, die letzte Stunde in wesentlichen Punkten zusammenzufassen. Danach können wir zur nächsten Anhörung übergehen. Wer macht das für den pU? – Da sind wir wieder bei Herrn Nowotsch. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Nowotsch (Alnylam Germany):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte mich für die Möglichkeit dieses differenzierten und detaillierten Austauschs, den wir hatten, bedanken und mit einem Punkt beginnen, der, wie ich finde, sehr deutlich geworden ist, nämlich dass der Wegfall der regelmäßigen Infusionen und die Reduzierung von Arztbesuchen wirklich eine Teilhabe am sozialen Leben ermöglichen und aus unterschiedlichen Gründen eine große Bedeutung für die Patientinnen und Patienten haben.

Wir haben darüber gesprochen, dass es sich um eine hereditäre Erkrankung handelt, die man bereits im Familienkreis erlebt hat. Wir haben über das berufliche Umfeld gesprochen. Das haben wir alles gehört. Ich denke, damit hat Vutrisiran wirklich das Potenzial, das Leben der Patienten langfristig bedeutsam positiv zu verändern und ihnen eine Freiheit und ein Leben zurückzugeben, das sie ohne Vutrisiran womöglich nicht hätten. Das ist ein Punkt, der wichtig und erwähnenswert ist.

Vielleicht noch wichtiger im Rahmen der Nutzenbewertung sind Punkte, die auch diskutiert wurden, nämlich dass Vutrisiran die Krankheitsprogression stoppt und eine erheblich geringere Therapiebelastung und ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil aufweist. Dazu haben wir uns intensiv austauschen können. Sowohl die Polyneuropathie als auch die Lebensqualität werden in einem mit Patisiran vergleichbaren Ausmaß stabilisiert oder können sogar verbessert werden. Schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen treten dagegen unter Vutrisiran signifikant seltener auf, auch schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Prämedikation bzw. der Infusion stehen, werden in einem für den Patienten relevanten Ausmaß reduziert.

Vielen Dank noch einmal für die Möglichkeit, sich hierzu intensiv auszutauschen. Wie bereits gesagt, sind wir aufgrund dieser für die Patientinnen und Patienten bedeutsamen Vorteile der Auffassung, dass der Zusatznutzen im Vergleich versus zVT Patisiran als beträchtlich eingestuft werden kann. – Vielen Dank für die Gelegenheit zu diesem Austausch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Nowotsch, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Kliniker, die Fragen beantwortet haben, selbstverständlich auch an die Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens und die Fragesteller. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das zu wägen haben, was in der letzten Stunde besprochen wurde. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch

einen schönen Resttag. – Der Unterausschuss trifft sich wieder in drei Minuten. Dann machen wir mit Remdesivir weiter.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr