

Inotersen

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

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

Studie NEURO-TTR: Inotersen vs. Placebo²

Mortalität

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
					Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert

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

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

					Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt- mortalität ^b	112	5 (4,5)	60	0	n. e.

(Fortsetzung)

Morbidität

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

(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

(Fortsetzung)

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]	Relatives Risiko ^c [95%-KI] p-Wert
SF-36 Summenscores							
<i>Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary; PCS)^g</i>							
Werte zu Baseline	105	35,65 (8,84)	59	37,19 (9,93)	-	-	-
Änderung von Baseline zu Woche 65 ^d	84	0,30 (6,63)	51	-3,71 (8,50)	3,59 [1,07; 6,12] 0,006	0,54 [0,19; 0,90]	1,75 [0,79; 3,85] ^e 0,165
<i>Psychischer Summenscore (Mental Component Summary; MCS)^g</i>							
Werte zu Baseline	105	51,04 (9,24)	59	50,61 (10,71)	-	-	-
Änderung von Baseline zu Woche 65 ^d	84	1,02 (7,72)	51	-0,97 (9,24)	2,42 [-0,37; 5,22] 0,088	0,24 [-0,11; 0,59]	1,53 [0,73; 3,22] ^f 0,262
SF-36 Domänen ³							
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	34,68 (9,75)	59	36,72 (10,64)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	34,66 (10,07)	51	30,75 (11,69)	4,93 [2,69; 7,17] < 0,001	0,79 [0,42; 1,15]	n.e.
<i>Körperliche Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	37,37 (10,65)	59	38,20 (10,18)	-	-	-

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

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Differenz LSM [95%-KI] p-Wert	Hedges' g ^c [95%-KI]	Relatives Risiko ^c [95%-KI] p-Wert
Werte zu Woche 65	85	38,00 (10,44)	51	34,79 (11,63)	4,38 [1,51; 7,26] 0,003	0,52 [0,16; 0,87]	n.e.
<i>Emotionale Rollenfunktion</i>							
Werte zu Baseline	105	45,62 (10,16)	59	45,66 (11,06)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	46,75 (10,98)	51	42,31 (13,35)	4,60 [1,13; 8,07] 0,01	0,41 [0,06; 0,76]	n.e.
<i>Vitalität</i>							
Werte zu Baseline	105	46,01 (9,97)	59	46,51 (11,05)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,54 (9,38)	51	44,44 (10,95)	1,43 [-1,25; 4,11] 0,29	0,17 [-0,18; 0,52]	n.e.
<i>Psychisches Wohlbefinden</i>							
Werte zu Baseline	105	49,42 (9,05)	59	48,87 (10,18)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	51,36 (8,86)	51	48,25 (10,31)	2,65 [-0,06; 5,36] 0,055	0,25 [-0,10; 0,60]	n.e.
<i>Soziale Funktionsfähigkeit</i>							
Werte zu Baseline	105	43,73 (10,67)	59	44,51 (10,71)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	44,78 (10,10)	51	42,00 (12,22)	3,12 [0,11; 6,14] 0,042	0,35 [-0,001; 0,70]	n.e.
<i>Körperliche Schmerzen</i>							
Werte zu Baseline	105	43,65 (9,80)	59	42,62 (10,40)	-	-	-
Werte zu Woche 65	85	45,00 (9,87)	51	40,83 (10,45)	3,52 [0,67; 6,37] 0,02	0,43 [0,08; 0,79]	n.e.
<i>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</i>							
Werte zu Baseline	105	40,84 (8,80)	59	43,14 (9,07)	-	-	-
Werte zu Woche 65	84	41,32 (10,23)	51	42,15 (11,17)	1,14 [-1,67; 3,95] 0,42	0,16 [-0,19; 0,50]	n.e.

(Fortsetzung)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^c [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	112	111 (99,1)	60	60 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	112	36 (32,1)	60	13 (21,7)	1,48 [0,85; 2,57] 0,161
Schwere unerwünschte Ereignisse					
	112	31 (27,7)	60	13 (21,7)	1,28 [0,72; 2,25] 0,397
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	112	16 (14,3)	60	2 (3,3)	4,29 [1,02; 18,02] 0,047 AD = 11,0 %
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
okulare UE, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen	112	23 (20,5)	60	12 (20)	1,03 [0,55; 1,92] 0,934
Thrombozytopenie	112	27 (24,1)	60	1 (1,7)	14,46 [2,01; 103,84] 0,008 AD = 22,4 %
Beeinträchtigung der Niere	112	23 (20,5)	60	6 (10,0)	2,05 [0,88; 4,77] 0,094
Häufige unerwünschte Ereignisse⁴					
Preferred Term (PT)					
Erythem an der Injektionsstelle	112	35 (31,3)	60	0 (0)	n. e.
Übelkeit	112	35 (31,3)	60	7 (11,7)	n. e.

⁴ Dargestellt wurden UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % unter Verwendung der Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko ^c [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Ermüdung	112	28 (25,0)	60	12 (20,0)	n. e.
Kopfschmerzen	112	26 (23,2)	60	7 (11,7)	n. e.
Injektionsstellen-schmerzen	112	23 (20,5)	60	4 (6,7)	n. e.
Pyrexie	112	22 (19,6)	60	5 (8,3)	n. e.
Peripheres Ödem	112	21 (18,8)	60	6 (10,0)	n. e.
Schüttelfrost	112	20 (17,9)	60	2 (3,3)	n. e.
Myalgie	112	17 (15,2)	60	6 (10,0)	n. e.
Erbrechen	112	17 (15,2)	60	3 (5,0)	n. e.
Anämie	112	15 (13,4)	60	2 (3,3)	n. e.
Thrombozyto-penie	112	15 (13,4)	60	1 (1,7)	n. e.
Injektionsstellen-Pruritus	112	13 (11,6)	60	0 (0,0)	n. e.
Verringerte Anzahl der Blutplättchen	112	12 (10,7)	60	0 (0,0)	n. e.
Neuralgie	112	3 (2,7)	60	9 (15,0)	n. e.
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse⁵					
Systemorganklasse (SOC)					
Preferred Term (PT)					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	112	6 (5,4)	60	0 (0,0)	n. e.
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; Berechnung des G-BA.</p> <p>b. Mortalität wurde im Rahmen der UE erhoben: Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte.</p> <p>c. Post-hoc-Analyse; wurde nachträglich für das Dossier berechnet.</p>					

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

Endpunkt	Inotersen		Placebo		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko ^c [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>d. Analyse basierend auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>e. Responderanalyse Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS), MID ≥ 5</p> <p>f. Responderanalyse Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS), MID ≥ 5</p> <p>g. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.</p> <p>h. Der Fragebogen Norfolk QoL-DN kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; FAS = Full Analysis Set; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Squares Mean; MCS = Mental Component Summary; mNIS+7 = Modified Neuropathy Impairment Score + 7; MW = Mittelwert; N = Patientenzahl in der Patientenpopulation (Full Analysis Set bzw. Safety Population); n = Patienten in der Analyse (Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten bzw. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Responder)); n. e. = nicht evaluierbar; PCS = Physical Component Summary; PND = Polyneuropathy Disability; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus.</p>					

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

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

ca. 350 Patienten

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inotersen	486.982,99 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine