

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotersen (Tegsedi®)

Akcea Therapeutics Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammengefasste Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie NEURO-TTR	12
Tabelle 1-9: Zusammengefasste Ergebnisse zur Sicherheit der Studie NEURO-TTR.....	21
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risikodifferenz
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	European Medicines Agency
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-PN	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
IE	Internationale Einheit
KI	Konfidenzintervall
LSM	Least Square Mean
m+7	Modified +7
MCS	Mental Component Summary
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Effects Model with Repeated Measures
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger RNA</i>)
N/A	Nicht Anwendbar (<i>Not Applicable</i>)
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS+7	Neuropathy Impairment Score +7
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NSC	Neuropathy Symptoms and Change
OAEI	Anderes unerwünschtes Ereignis von Interesse (<i>Other Adverse Event of Interest</i>)
OLE	Open Label Extension

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin
UPCR	Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (<i>Urine Protein to Creatinine Ratio</i>)
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Akcea Therapeutics Germany GmbH
Anschrift:	Radlkoferstraße 2 81373 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Michael Jiresch
Position:	Geschäftsführer Deutschland, Österreich, Schweiz, CEE
Adresse:	Akcea Therapeutics Germany GmbH Radlkoferstraße 2 81373 München
Telefon:	Mobil: +49 151 40 20 5300
Fax:	Nicht vorhanden
E-Mail:	mjiresch@akceatx.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Akcea Therapeutics UK Ltd.
Anschrift:	Office 32, 19-21 Crawford Street, London, W1H 1PJ, United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inotersen
Handelsname:	Tegsedi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Inotersen (Tegsedi®) ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid (ASO), das für die Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) entwickelt wurde. Hierbei handelt es sich um eine seltene systemische, genetisch bedingte und tödlich verlaufende Krankheit, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen des für Transthyretin (TTR) kodierenden Gens hervorgerufen wird. Diese Mutationen führen zu einer Destabilisierung der tetrameren Struktur des TTR und damit zu dessen Dissoziation in freie amyloidogene Monomere. Diese Monomere lagern sich als unlösliche, extrazelluläre Fibrillen in multiplen Organen ab und führen so zu der Entwicklung von sensomotorischen und autonomen Neuropathien, Nephropathien sowie Kardiomyopathien.

Als ASO bindet Inotersen hochselektiv an die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) von TTR, vermittelt so deren Abbau und hemmt folglich die TTR-Proteinbiosynthese. Dabei wurde Inotersen derart konzipiert, dass die Bindung an die TTR-mRNA unabhängig vom Mutationsstatus ist. Die Leber als hauptsächlicher Syntheseort von TTR ist zugleich eines der primären Zielorgane bei der Verteilung von systemisch applizierten ASOs im Körper. Eine verminderte TTR-Synthese und folglich eine herabgesetzte Ausschüttung durch die Leber reduziert die Bildung und Ablagerung von TTR-haltigen Fibrillen und verlangsamt so die Krankheitsprogression oder hält diese auf.

Für erwachsene Patienten mit einer hATTR mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 ist der Wirkstoff Tafamidis-Meglumin zugelassen. Dessen Wirkmechanismus beruht auf einer stabilisierenden Bindung von TTR, die wiederum die Dissoziation des

mutierten tetrameren TTR in amyloidogene Monomere hemmt. Zur Behandlung der hATTR bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 wurde kürzlich der Wirkstoff Patisiran zugelassen, der mittels RNA-Interferenz den Abbau der TTR-mRNA bewirkt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.	06.07.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	Nicht zutreffend. ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, der Zusatznutzen wird im Vergleich zu dem in der pivotalen RCT-Studie NEURO-TTR verwendeten Komparator Placebo dargestellt.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 handelt es sich bei Inotersen (Tegsedi[®]) in dem Anwendungsgebiet hATTR-PN um ein Arzneimittel für seltene Leiden, eine *orphan designation* wurde durch die *European Medicines Agency* (EMA) am 06.02.2014 positiv befürwortet und am 26.03.2014 durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/14/1250). Inotersen (Tegsedi[®]) wurde in einem beschleunigten Bewertungsverfahren zugelassen, der Status als Arzneimittel für seltene Leiden wurde mit der Zulassung am 06.07.2018 abschließend bestätigt.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V eine Sonderstellung ein, da ihr medizinischer Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V nicht vorgelegt werden müssen. Daher erfolgt keine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inotersen entsprechend der Verfo Kapitel 5 § 6. Die Nutzenbewertung von Inotersen erfolgt gegenüber der in der Zulassungsstudie NEURO-TTR verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 erfolgt gegenüber der in der pivotalen Studie NEURO-TTR verwendeten Kontrolle, also gegenüber Placebo, und anhand der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Dimension Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Sicherheit ausgewertet. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Studie NEURO-TTR (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9). Dabei ergaben sich keine Hinweise, die gegen die Übertragbarkeit dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Ergebnisse der laufenden offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Inotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 untersucht, wurden in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1) ergänzend zu den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR dargestellt. In der folgenden Zusammenfassung wird auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen, da der Zusatznutzen ausschließlich aus den Ergebnissen der Studie NEURO-TTR abgeleitet wird.

Tabelle 1-8: Zusammengefasste Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie NEURO-TTR

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
Morbidität		
<i>Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score (NIS) und des Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)</i>		
NIS-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -5,28 [-8,51; -2,04] p = 0,002 Hedges' g [95% KI]: 0,506 [0,170; 0,841]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -13,25 [-17,65; -8,85] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,968 [0,603; 1,331]	Beträchtlicher Zusatznutzen
NIS – Muscle Weakness	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -8,59 [-11,92; -5,26] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,879 [0,517; 1,239]	Beträchtlicher Zusatznutzen
NIS – Reflexes	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,19 [-2,32; -0,05] p = 0,040 Hedges' g [95% KI]: 0,356 [0,008; 0,703]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
NIS – Sensation – Index Finger	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -1,14 [-1,98; -0,31] p = 0,008 Hedges' g [95% KI]: 0,454 [0,119; 0,787]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,80 [-2,68; -0,93] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,666 [0,311; 1,019]	Geringer Zusatznutzen
NIS – Sensation – Great Toe	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27] p = 0,009 Hedges' g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
NIS – Sensation	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -1,64 [-2,84; -0,45] p = 0,007 Hedges' g [95% KI]: 0,437 [0,103; 0,771]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -2,97 [-4,30; -1,63] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,717 [0,360; 1,071]	Geringer Zusatznutzen
NIS-LL-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -2,51 [-4,30; -0,72] p = 0,006 Hedges' g [95% KI]: 0,441 [0,107; 0,775]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -6,92 [-9,36; -4,47] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,981 [0,615; 1,344]	Beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
NIS-LL – Muscle Weakness	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -1,45 [-2,89; -0,01] p = 0,049 Hedges' g [95% KI]: 0,314 [-0,019; 0,646]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -5,01 [-7,04; -2,98] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,861 [0,500; 1,220]		Geringer Zusatznutzen
NIS-LL – Reflexes	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -0,51 [-0,90; -0,11] p = 0,013 Hedges' g [95% KI]: 0,467 [0,132; 0,801]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -0,61 [-1,06; -0,17] p = 0,007 Hedges' g [95% KI]: 0,538 [0,186; 0,888]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
NIS-LL – Sensation	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,08 [-1,88; -0,27] p = 0,009 Hedges' g [95% KI]: 0,471 [0,121; 0,820]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Responderanalyse NIS-LL-Gesamtwert	MID ≤ 2	Woche 66: RR [95% KI]: 2,37 [1,38; 4,07] p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des +7 und des modified +7 (m+7)			
+7-Gesamtwert	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,05 [-1,89; -0,21] p = 0,015 Hedges' g [95% KI]: 0,435 [0,085; 0,783]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
+7 – Nerve Conduction	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -0,88 [-1,50; -0,26] p = 0,006 Hedges' g [95% KI]: 0,510 [0,158; 0,859]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
m+7-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -3,55 [-6,85; -0,25] p = 0,035 Hedges' g [95% KI]: 0,361 [0,026; 0,696]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -6,49 [-10,32; -2,66] p = 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,586 [0,233; 0,937]		Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
m+7 – Nerve Conduction	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -0,53 [-0,99; -0,07] p = 0,025 Hedges‘ g [95% KI]: 0,409 [0,060; 0,757]		Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
m+7 – Heat-Pain Sensation	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -1,98 [-3,95; 0,00] p = 0,050 Hedges‘ g [95% KI]: 0,351 [0,016; 0,685]		Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -3,54 [-5,67; -1,42] p = 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 0,518 [0,166; 0,867]		Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7) und des modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)			
NIS+7-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -5,86 [-9,11; -2,62] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 0,566 [0,229; 0,902]		Geringer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -14,50 [-19,03; -9,96] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 1,040 [0,672; 1,405]		Beträchtlicher Zusatznutzen
mNIS+7-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -8,69 [-13,49; -3,90] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 0,579 [0,240; 0,917]		Geringer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -19,73 [-26,43; -13,03] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 1,020 [0,653; 1,384]		Beträchtlicher Zusatznutzen
Responderanalyse NIS+7-Gesamtwert	MID ≤ 4	Woche 35: RR [95% KI]: 1,54 [1,07; 2,23] p = 0,021	Geringer Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 1,95 [1,12; 3,40] p = 0,019	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 6	Woche 35: RR [95% KI]: 1,40 [1,03; 1,92] p = 0,034	Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 2,00 [1,25; 3,22] p = 0,004	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 8	Woche 35: RR [95% KI]: 1,43 [1,06; 1,93] p = 0,019	Geringer Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94] p = 0,004	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 10	Woche 66: RR [95% KI]: 1,85 [1,23; 2,76] p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 15	Woche 66: RR [95% KI]: 1,56 [1,12; 2,16] p = 0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 20	Woche 66: RR [95% KI]: 1,41 [1,07; 1,86] p = 0,015	Geringer Zusatznutzen
	MID ≤ 30	Woche 66: RR [95% KI]: 1,28 [1,02; 1,61] p = 0,031	Geringer Zusatznutzen
Responderanalyse mNIS+7-Gesamtwert	MID ≤ 0	Woche 35: RR [95% KI]: 1,83 [1,10; 3,03] p = 0,019	Geringer Zusatznutzen
	MID ≤ 2	Woche 35: RR [95% KI]: 1,83 [1,18; 2,85] p = 0,007	Beträchtlicher Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 2,02 [1,13; 3,64] p = 0,018	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 4	Woche 35: RR [95% KI]: 1,73 [1,15; 2,60] p = 0,008	Beträchtlicher Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 2,01 [1,19; 3,40] p = 0,009	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 6	Woche 35: RR [95% KI]: 1,52 [1,07; 2,18] p = 0,020	Geringer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95 % KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 2,15 [1,31; 3,52] p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
	MID ≤ 8	Woche 35: RR [95% KI]: 1,47 [1,05; 2,05] p = 0,023	Geringer Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 2,04 [1,27; 3,28] p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 10	Woche 35: RR [95% KI]: 1,34 [1,00; 1,80] p = 0,048	Geringer Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 1,90 [1,23; 2,94] p = 0,004	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 15	Woche 35: RR [95% KI]: 1,38 [1,08; 1,75] p = 0,009	Geringer Zusatznutzen
		Woche 66: RR [95% KI]: 1,83 [1,26; 2,65] p = 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
	MID ≤ 20	Woche 66: RR [95% KI]: 1,72 [1,23; 2,39] p = 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
MID ≤ 30	Woche 66: RR [95% KI]: 1,48 [1,13; 1,95] p = 0,005	Beträchtlicher Zusatznutzen	
Veränderung der polyneuropathischen Symptome anhand des Neuropathy Symptoms and Change (NSC)			
NSC-Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -3,28 [-5,70; -0,86] p = 0,008 Hedges‘ g [95% KI]: 0,451 [0,116; 0,785]		Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-9,12; -3,55] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 0,796 [0,437; 1,152]		Geringer Zusatznutzen
NSC – Muscle Weakness	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -3,07 [-4,43; -1,72] p < 0,001 Hedges‘ g [95% KI]: 0,866 [0,504; 1,224]		Beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
NSC – Sensory- Gesamtwert	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,90 [-3,21; -0,59] p = 0,005 Hedges' g [95% KI]: 0,459 [0,109; 0,808]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
NSC – Sensory – Paresthesia, Hyper Sensation	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,88 [-2,95; -0,81] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,518 [0,167; 0,868]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
NSC – Autonomic- Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -1,03 [-1,90; -0,15] p = 0,022 Hedges' g [95% KI]: 0,437 [0,102; 0,770]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -1,36 [-2,36; -0,36] p = 0,008 Hedges' g [95% KI]: 0,445 [0,095; 0,794]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
NSC – Autonomic – Other than GI/Urinary Incontinence	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -0,91 [-1,61; -0,22] p = 0,010 Hedges' g [95% KI]: 0,428 [0,094; 0,761]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -0,85 [-1,58; -0,13] p = 0,022 Hedges' g [95% KI]: 0,363 [0,015; 0,710]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der Lebensqualität anhand der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)		
C-SSRS – Gruppenvergleich der Patienten mit einer Ja- Antwort bei einer Erhebung nach dem Basiswert	RR [95% KI]: 0,38 [0,15; 0,93] p = 0,035	Geringer Zusatznutzen
Veränderung der Lebensqualität anhand des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)		
Norfolk QoL-DN- Gesamtwert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -6,14 [-11,77; -0,52] p = 0,032 Hedges' g [95% KI]: 0,325 [-0,007; 0,655]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -11,68 [-18,29; -5,06] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,547 [0,194; 0,898]	Nicht- quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN – Physical Functioning/Large Fiber Neuropathy	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: -3,99 [-7,25; -0,74] p = 0,017 Hedges' g [95% KI]: 0,349 [0,017; 0,680]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -6,33 [-10,03; -2,62] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,523 [0,171; 0,874]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN – Symptoms	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -2,80 [-4,47; -1,13] p = 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,521 [0,168; 0,871]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN – Activities of Daily Living	Woche 66: Differenz LSM [95% KI]: -2,10 [-3,34; -0,85] p = 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,515 [0,163; 0,866]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Veränderung der Lebensqualität anhand des Short Form (36) Health Survey (SF-36)		
SF-36 – Körperliche Summenskala (PCS)	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 3,59 [1,07; 6,12] p = 0,006 Hedges' g [95% KI]: 0,543 [0,188; 0,896]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: 3,16 [0,57; 5,76] p = 0,017 Hedges' g [95% KI]: 0,390 [0,057; 0,721]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Körperliche Funktionsfähigkeit	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 4,93 [2,69; 7,17] p < 0,001 Hedges' g [95% KI]: 0,786 [0,424; 1,145]	Geringer Zusatznutzen
SF-36 – Körperliche Rollenfunktion	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: 2,92 [0,12; 5,71] p = 0,041 Hedges' g [95% KI]: 0,337 [0,006; 0,668]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 4,38 [1,51; 7,26] p = 0,003 Hedges' g [95% KI]: 0,515 [0,160; 0,867]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Emotionale Rollenfunktion	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 4,60 [1,13; 8,07] p = 0,010 Hedges' g [95% KI]: 0,412 [0,060; 0,763]	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer ^b [95% KI], p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzen
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: 2,81 [0,53; 5,09] p = 0,016 Hedges' g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Soziale Funktionsfähigkeit	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: 3,08 [0,36; 5,80] p = 0,027 Hedges' g [95% KI]: 0,363 [0,031; 0,694]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 3,12 [0,11; 6,14] p = 0,042 Hedges' g [95% KI]: 0,350 [-0,001; 0,700]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Körperliche Schmerzen	Woche 65: Differenz LSM [95% KI]: 3,52 [0,67; 6,37] p = 0,016 Hedges' g [95% KI]: 0,433 [0,080; 0,785]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
SF-36 – Psychisches Wohlbefinden, nicht transformierter Wert	Woche 35: Differenz LSM [95% KI]: 5,37 [1,00; 9,73] p = 0,016 Hedges' g [95% KI]: 0,404 [0,071; 0,735]		Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
Responderanalyse SF-36 – Psychische Summenskala (MCS)	MID ≥ 3	Woche 35: OR [95% KI]: 2,15 [1,00; 4,65] p = 0,051 RR [95% KI]: 1,77 [0,97; 3,22] p = 0,061 ARD [95% KI]: 14,37% [1,00%; 27,75%] p = 0,049	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen
a: Es werden ausschließlich Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt. b: Je nach Angabe Differenz LSM, RR, OR oder ARD. Für LSM zusätzliche Angabe des Hedges' g [95% KI]. Die hier dargestellten Ergebnisse entstammen der primären Analyse (<i>Mixed Effects Model with Repeated Measures</i>, MMRM), die durch verschiedene Sensitivitätsanalysen inklusive der Sensitivitätsanalyse 6 (<i>Multiple Imputation Assuming Jump to Reference</i>) untermauert werden. LSM: <i>Least Square Mean</i>; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; ARD: Absolute Risikodifferenz; MID: <i>Minimal Important Difference</i>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammengefasste Ergebnisse zur Sicherheit der Studie NEURO-TTR

Endpunkt	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer [95% KI], p-Wert	Auswirkung
Sicherheit		
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 60 (100,0%) Inotersen: n = 111 (99,1%) RR [95% KI]: 0,99 [0,97; 1,01] p = 0,317	Keine Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 23 (38,3%) Inotersen: n = 87 (77,7%) RR [95% KI]: 2,03 [1,45; 2,84] p < 0,001	Ergänzend dargestellt
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 13 (21,7%) Inotersen: n = 31 (27,7%) RR [95% KI]: 1,28 [0,72; 2,25] p = 0,397	Keine Auswirkung
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	Placebo: n = 13 (21,7%) Inotersen: n = 36 (32,1%) RR [95% KI]: 1,48 [0,85; 2,57] p = 0,161	Keine Auswirkung
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 1 (1,7%) Inotersen: n = 8 (7,1%) RR [95% KI]: 4,29 [0,55; 33,46] p = 0,165	Keine Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</i>	Placebo: n = 2 (3,3%) Inotersen: n = 16 (14,3%) RR [95% KI]: 4,29 [1,02; 18,02] p = 0,047	Nicht-quantifizierbare Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</i>	Placebo: n = 0 (0,0%) Inotersen: n = 5 (4,5%) RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A] p = N/A	Keine Auswirkung
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten und mit der Studienmedikation in Verbindung stehen</i>	Placebo: n = 0 (0,0%) Inotersen: n = 1 (0,9%) RR [95% KI]: N/A [N/A; N/A] p = N/A	Keine Auswirkung
<i>Okulare unerwünschte Ereignisse, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen (AESI)</i>	Placebo: n = 12 (20,0%) Inotersen: n = 23 (20,5%) RR [95% KI]: 1,03 [0,55; 1,92] p = 0,934	Keine Auswirkung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Inotersen vs. Placebo Effektschätzer [95% KI], p-Wert	Auswirkung
Thrombozytopenie (AESI)	Placebo: n = 1 (1,7%) Inotersen: n = 27 (24,1%) RR [95% KI]: 14,46 [2,01; 103,84] p = 0,008	Erhebliche Auswirkung
Beeinträchtigung der Niere (AESI)	Placebo: n = 6 (10,0%) Inotersen: n = 23 (20,5%) RR [95% KI]: 2,05 [0,88; 4,77] p = 0,094	Keine Auswirkung
Abnorme Koagulation (OAEI)	Placebo: n = 0 (0,0%) Inotersen: n = 0 (0,0%) ARD [95% KI]: N/A [N/A; N/A]	Ergänzend dargestellt
Abnorme Leberfunktion (OAEI)	Placebo: n = 4 (6,7%) Inotersen: n = 14 (12,5%) ARD [95% KI]: 5,8 [-3,0; 14,6]	Ergänzend dargestellt
Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle (OAEI)	Placebo: n = 7 (11,7%) Inotersen: n = 57 (50,9%) ARD [95% KI]: 39,2 [26,9; 51,5]	Ergänzend dargestellt
Grippeähnliche Symptome (OAEI)	Placebo: n = 1 (1,7%) Inotersen: n = 18 (16,1%) ARD [95% KI]: 14,4 [6,9; 21,9]	Ergänzend dargestellt
Erkrankungen des zentralen Nervensystems (OAEI)	Placebo: n = 32 (53,3%) Inotersen: n = 66 (58,9%) ARD [95% KI]: 5,6 [-10,0; 21,2]	Ergänzend dargestellt
Hämorrhagie (OAEI)	Placebo: n = 20 (33,3%) Inotersen: n = 40 (35,7%) ARD [95% KI]: 2,4 [-12,5; 17,2]	Ergänzend dargestellt
Mögliche Komplementaktivierung (OAEI)	Placebo: n = 16 (26,7%) Inotersen: n = 32 (28,6%) ARD [95% KI]: 1,9 [-12,1; 15,9]	Ergänzend dargestellt
Reduziertes Thyroxin (OAEI)	Placebo: n = 1 (1,7%) Inotersen: n = 3 (2,7%) ARD [95% KI]: 1,0 [-3,4; 5,4]	Ergänzend dargestellt
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; N/A: Not Applicable; ARD: Absolute Risikodifferenz; AESI: Adverse Event of Special Interest; OAEI: Other Adverse Event of Interest		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die hATTR-PN ist eine seltene systemische und genetisch bedingte Erkrankung. Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik sowie des tödlichen Verlaufs und den damit verbundenen negativen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten und aufgrund der Limitationen vorhandener Therapien besteht ein hoher medizinischer Bedarf bei der Behandlung der betroffenen Patienten. Gerade für Patienten nach dem Krankheitsstadium 1 gab es bisher keine Behandlungsalternativen.

Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension Morbidität

Zu den Hauptsymptomen bei Patienten mit einer hATTR zählen die polyneuropathischen Symptome, welche durch krankheitsbedingte Amyloid-Ablagerungen verursacht werden. Durch diese Ablagerungen kommt es zu Zellschädigungen und so zu der Entwicklung von schwerwiegenden motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien. Die polyneuropathischen Symptome können als schwerwiegende Symptome eingestuft werden und haben eine hohe Patientenrelevanz. Für die Dimension Morbidität konnte für die Veränderung der polyneuropathischen Symptome insgesamt für 4 der 5 in der Studie NEURO-TTR verwendeten Instrumente ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Inotersen-behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt werden. Ein erheblicher Zusatznutzen wird für den NIS-LL-Gesamtwert in der Responderanalyse mit einer MID von ≤ 2 und für den mNIS+7-Gesamtwert für die Responderanalyse mit einer MID von ≤ 6 festgestellt. Bestätigt wird dieser erhebliche klinisch relevante Vorteil einer Behandlung mit Inotersen durch die gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen zu Woche 66 in den Responderanalysen des NIS+7- und des mNIS+7-Gesamtwertes für verschiedene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwellenwerte ($\leq 2 - \leq 30$). Des Weiteren zeigt sich, beurteilt anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz, ein beträchtlicher Zusatznutzen zu Woche 66 für den NIS-Gesamtwert, die NIS-Domäne „*Muscle Weakness*“, den NIS-LL-Gesamtwert, den NIS+7-Gesamtwert, den mNIS+7-Gesamtwert und die NSC-Domäne „*Muscle Weakness*“. Außerdem wird ein geringer Zusatznutzen zu Woche 66 in einzelnen NIS-Domänen, der NIS-LL-Domäne „*Muscle Weakness*“, dem m+7-Gesamtwert und dem NSC-Gesamtwert festgestellt.

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich somit insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen.

Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Beurteilung der Veränderung in Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten, welche als schwerwiegende Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten eingestuft werden, zeigt sich ein geringer Zusatznutzen anhand des C-SSRS-Fragebogens. Ebenso wird für die SF-36-Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in einzelnen Domänen und Responderanalysen des SF-36-Fragebogens sowie in dem Gesamtwert und einzelnen Domänen des Norfolk QoL-DN-Fragebogens und daher ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit insgesamt ein geringer Zusatznutzen.

Zusammenschau des medizinischen Zusatznutzens für die Dimension Sicherheit

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Inotersen wird als ausgewogen für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bewertet. Insgesamt konnte für die meisten Sicherheitsendpunkte keine Auswirkung durch die Therapie mit Inotersen festgestellt werden. Bei der Betrachtung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich eine nicht-quantifizierbare Auswirkung bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten. Dabei waren für Therapieabbrüche auch unerwünschte Ereignisse verantwortlich, die mit dem natürlichen Verlauf einer hATTR-PN in Verbindung stehen. Aufgrund dieser Tatsache und weil diese Ereignisse teilweise auch von leichter und moderater Natur waren, werden unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, als insgesamt nichtschwerwiegende Nebenwirkungen eingeordnet. Des Weiteren wird neben den für die systemische Applikation von ASOs bekannten, als Unverträglichkeiten eingeordneten Ereignissen „Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle“ (*Other Adverse Event of Interest*, OAEI) und „Grippeähnliche Symptome“ (OAEI) als wesentlicher Sicherheitsaspekt das Auftreten von Thrombozytopenien festgestellt, für das entsprechende *Adverse Event of Special Interest* (AESI) „Thrombozytopenie“ wird eine erhebliche Auswirkung identifiziert. Wie bei den oben erwähnten OAEIs wurden die meisten dieser Ereignisse jedoch als leicht oder moderat eingestuft, nur zwei Patienten der Inotersen-Gruppe hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis einer Thrombozytopenie. Ein weiterer Patient verstarb aufgrund einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Thrombozytopenie an einer Hirnblutung, jedoch vor Einführung eines strikteren Monitoring-Programms. Insgesamt weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die zentralen Sicherheitsaspekte einer Thrombozytopenie sowie einer Glomerulonephritis sind im Wesentlichen reversibel und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans kontrolliert werden.

Subgruppenanalysen

Die in Modul 4 dargestellten Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch betrachtet, da ein Großteil der Analysen *post-hoc* berechnet und nicht für multiples Testen adjustiert wurde. Vor dem Hintergrund dieser Limitationen konnten darüber hinaus endpunktübergreifend keine systematischen Effektmodifikationen festgestellt werden. Aus den Subgruppenanalysen wird in dem vorliegenden Dossier daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Die Bewertung des Zusatznutzens von Inotersen basiert ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen

Für die Dimension Morbidität ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2, der auf den gezeigten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Veränderung der schwerwiegenden polyneuropathischen Symptome basiert. Gemäß § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV, insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Der erhebliche Zusatznutzen basiert maßgeblich auf den gezeigten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen in den Responderanalysen des NIS-LL-Gesamtwertes und des mNIS+7-Gesamtwertes. Der NIS-LL wurde bereits in dem Verfahren zur Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin anerkannt, der mNIS+7 ist ebenfalls für die Beurteilung der polyneuropathischen Symptome bei Patienten mit einer hATTR geeignet und zeigt eine hohe Korrelation mit anderen Erkrankungs- und Gesundheitswerten wie beispielsweise dem Norfolk QoL-DN-Fragebogen.

In der Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bei der Behandlung mit Inotersen für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Der geringe Zusatznutzen in dieser Dimension basiert maßgeblich auf dem gezeigten geringen Zusatznutzen des C-SSRS-Fragebogens als auch der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen SF-36-Fragebogens sowie auf den nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für einzelne Domänen und Responderanalysen dieses Messinstrumentes und des krankheitsspezifischen Norfolk QoL-DN-Fragebogens, welcher für Patienten mit einer hATTR-PN validiert und in der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin anerkannt wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt weist Inotersen ein ausgewogenes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Die zentralen Sicherheitsaspekte sind im Wesentlichen reversibel und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans kontrolliert werden.

Die Ergebnisse der offenen, einarmigen Langzeitstudie NEURO-TTR OLE unterstreichen die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Inotersen. In Verbindung mit dem großen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der seltenen systemischen und tödlich verlaufenden hATTR-PN begründet sich so eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.

Auf Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Daten konnte für Inotersen (Tegsedi®) ein erheblicher Zusatznutzen für die Dimension Morbidität sowie ein geringer Zusatznutzen für die Dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgezeigt werden. Für die Mortalität, die im Rahmen der Sicherheit erhoben wurde, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Der mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Todesfall trat bereits vor der Einführung eines strikteren Monitorings auf. Für die Dimension Sicherheit ergeben sich für zwei Endpunkte Nachteile bei der Behandlung mit Inotersen, die betreffenden unerwünschten Ereignisse sind jedoch im Wesentlichen reversibel und können durch die Implementierung des von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plans kontrolliert werden. Insgesamt ist so schon zu dem jetzigen Zeitpunkt eine sichere Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Inotersen (Tegsedi®) im Anwendungsgebiet hATTR-PN möglich, die positiven Effekte des zu bewertenden Arzneimittels bei der Behandlung von Patienten mit dieser systemischen und tödlich verlaufenden Erkrankung überwiegen deutlich. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Inotersen (Tegsedi®) für Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 insgesamt als **erheblicher Zusatznutzen** bewertet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Inotersen (Tegsedi®) ist zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR). Diese seltene systemische, genetisch bedingte und tödlich verlaufende Erkrankung zeichnet sich durch extrazelluläre amyloide TTR-Ablagerungen in multiplen Organen aus. Die dadurch hervorgerufenen Zellschädigungen führen zu den typischen klinischen Manifestationen wie sensomotorische und autonome Neuropathien, Nephropathien sowie Kardiomyopathien.

Das klinische Erscheinungsbild der hATTR ist nicht nur durch die jeweilige TTR-Mutation, sondern auch durch die Umwelt und weitere genetische Faktoren beeinflusst. Dementsprechend komplex und heterogen sind die Symptome, die das autonome, das periphere und das zentrale Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, das Auge, das kardiovaskuläre System oder die Niere betreffen können. Zwar sind bestimmte TTR-Mutationen hauptsächlich mit neurologischen oder kardiologischen Symptomen verknüpft, hATTR-Patienten zeigen jedoch in der Regel beide Erscheinungsbilder, wenn auch mit unterschiedlich starker Ausprägung.

Wie bei der Schwere der Krankheit zu erwarten, zeigen sich negative Auswirkungen auch auf die Lebensqualität und psychische Gesundheit der Patienten und der pflegenden, teils selbst erkrankten Personen.

Die hATTR-PN verläuft progredient und kann auf Grundlage der Gehfähigkeit des Patienten in verschiedene Stadien eingeteilt werden: Stadium 1 – Gehen ohne Hilfe möglich; Stadium 2 – Gehen nur mit Hilfe möglich; Stadium 3 – an den Rollstuhl gebunden. Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Diagnosestellung beträgt 3–15 Jahre, die Todesursachen können primär eine Mangelernährung und Kachexie, Nierenversagen oder eine Herzerkrankung sein.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit einer hATTR-PN gibt es verschiedene Behandlungsstrategien, die jedoch Einschränkungen unterliegen. Als nichtmedikamentöse Behandlung kommt es bei einer Lebertransplantation zwar zu einem Abfall von amyloidogenem TTR, es wird jedoch weiterhin Wildtyp-TTR produziert, das sich an bereits existierende Fibrillen anlagern kann. Aufgrund der eingeschränkten Eignung betroffener Patienten im Stadium 2, der hohen Mortalität und den assoziierten Komplikationen ist dieser Eingriff als *ultima ratio* anzusehen. Tafamidis-Meglumin ist zugelassen zur Behandlung erwachsener hATTR-Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1. Eine Zulassung für Patienten im Stadium 2 besteht in Europa nicht. Kürzlich wurde außerdem der Wirkstoff Patisiran zur Behandlung der hATTR bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen. Im Off-Label-Gebrauch gehört Diflunisal zu einer Wirkstoffklasse, die mit schweren Nebenwirkungen assoziiert und so nur eingeschränkt geeignet ist. Es besteht kein Eintrag in der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie. Über diese Strategien hinaus werden Patienten symptomatisch, später auch palliativ behandelt.

Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik sowie des tödlichen Verlaufs der hATTR-PN und der Limitationen vorhandener Therapien besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Darüber hinaus gab es für Patienten gerade nach dem Krankheitsstadium 1 bisher keine Behandlungsalternativen.

Inotersen bewirkt eine klinisch relevante sowie langfristige Verbesserung der Symptomatik bei hATTR-PN-Patienten der Stadien 1 und 2 und verlangsamt die Krankheitsprogression oder hält diese auf. Die Bedeutung von Inotersen bei der Versorgung betroffener Patienten spiegelt sich sowohl in der Erteilung einer *orphan designation* als auch in dem beschleunigten Bewertungsverfahren durch die EMA wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	454–1182
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Erheblich	454–1182
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	338.055,12 € – 676.090,74 € ^b	283.958.774 € – 739.306.950 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die obere Spanne der Jahrestherapiekosten pro Patient ergibt sich gemäß der Fachinformation durch eine wöchentliche Behandlung mit Inotersen (Tegsedi®) bei einer Thrombozytenzahl von $> 100 \times 10^9/L$, die untere Spanne durch eine Behandlung alle zwei Wochen bei einer Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/L$ bis $\geq 75 \times 10^9/L$. c: Für die Kostendarstellung auf Ebene der Jahrestherapiekosten für die GKV werden die Daten aus den Studien NEURO-TTR sowie NEURO-TTR OLE berücksichtigt. Hier wurde vor allem aufgrund einer reduzierten Thrombozytenzahl bei 17 der 112 Patienten die Behandlung mit Inotersen auf einmal alle zwei Wochen umgestellt. Dies entspricht 85% der Patienten (Spanne von 386–1.005 Patienten) mit einer wöchentlichen und 15% der Patienten (Spanne von 68–177 Patienten) mit einer zweiwöchentlichen Behandlung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
283.958.774 € – 739.306.950 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	338.055,12 € – 676.090,74 €	283.958.774 € – 739.306.950 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
283.958.774 € – 739.306.950 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)	Nicht zutreffend, es handelt sich bei Inotersen um ein Orphan Drug.			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Bei der Anwendung von Tegsedi® sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit einer hATTR erfahrenen Arzt eingeleitet werden und unter dessen Aufsicht bleiben.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 284 mg Inotersen als subkutane Injektion, die jede Woche am gleichen Tag erfolgen sollte. Patienten und/oder Pflegepersonen sollten in der Anwendung geschult werden.

Vor der Behandlung mit Tegsedi® sollten die Thrombozytenzahl, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), der Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR) und die hepatischen Enzyme gemessen werden.

Die Thrombozytenzahl ist alle zwei Wochen zu überwachen. Sollte eine verringerte Thrombozytenzahl gemessen werden, existieren detaillierte Anweisungen für Anpassungen der Häufigkeit der Überwachung und der Dosis. Eine Behandlung von Inotersen darf nicht bei einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/L$ vor Behandlung initiiert werden. Bei Anzeichen von ungewöhnlichen oder anhaltenden Blutungen, Nackensteifigkeit oder ungewöhnlich starken Kopfschmerzen sollten Patienten sich sofort an ihren Arzt wenden. Bei älteren Patienten, bei Patienten, die Antithrombotika, Thrombozytenaggregationshemmer oder Arzneimittel, die die Thrombozytenzahl senken können, einnehmen, und bei Patienten mit schweren Blutungsereignissen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Der UPCR und die eGFR sollten während der Behandlung alle 3 Monate oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger überwacht werden. Im Falle auffälliger Laborwerte existieren detaillierte Anweisungen für Anpassungen der Häufigkeit der Überwachung und der Dosis. Bei einer akuten Glomerulonephritis sollte die Behandlung abgesetzt und die frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden. Tegsedi® sollte nicht bei einem UPCR ≥ 113 mg/mmol oder einer eGFR < 45 mL/min/1,73m² angewendet werden. Bei nephrotoxischen Arzneimitteln und anderen potenziell die Nierenfunktion beeinträchtigenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Die Leberenzyme sollten 4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Inotersen und danach jährlich oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger gemessen werden. Inotersen darf nicht bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden. Inotersen wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen.

Vor Behandlungsbeginn sollten Plasmakonzentrationen von Vitamin A unterhalb der Normuntergrenze korrigiert worden und etwaige okuläre Symptome oder Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels abgeklungen sein. Patienten sollten während der Behandlung eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag einnehmen. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die einem Vitamin-A-Mangel entsprechen.

Vor Einleitung der Therapie muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei einer beabsichtigten Schwangerschaft sind Inotersen und die Vitamin-A-Supplementierung abzusetzen, die Plasma-Vitamin-A-Spiegel sollten überwacht werden und sich vor einer Empfängnis normalisiert haben. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Inotersen abzusetzen, hier liegen detaillierte Angaben bezüglich einer Vitamin-A-Supplementierung vor.

Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, müssen mit einer Patienten-Informationskarte ausgestattet werden, um die wichtigen identifizierten Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das wichtige potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.