

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Inotersen (Tegsedi®)

Akcea Therapeutics Germany GmbH

Modul 3 A

*Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit
Polyneuropathie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	25
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	30
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	37
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	43
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	45
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	55
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	55
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Erscheinungsbilder der häufigsten hATTR-auslösenden Mutationen.	12
Tabelle 3-2: Geschätzte Prävalenz der hATTR-PN	21
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	24
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	31
Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
Tabelle 3-9: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	36
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	39
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	40
Tabelle 3-13: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	41
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	42
Tabelle 3-15: Inotersen-Überwachung und Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der Thrombozytenzahl.....	46
Tabelle 3-16: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien	52
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Mögliche Korrelationen zwischen verschiedenen hATTR-auslösenden Mutationen und dem klinischen Erscheinungsbild	13
Abbildung 3-2: Klinische Erscheinungsbilder der hATTR.....	14
Abbildung 3-3: Behandlungsstrategien für Patienten mit einer symptomatischen hATTR-PN.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
Ala	Alanin
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
Arg	Arginin
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATTR-Amyloidose	Transthyretin (TTR)-assoziierte Amyloidose
ATTReuNET	European Network for TTR-FAP
AVP	Apothekenverkaufspreis
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
Gly	Glycin
GOP	Gebührenordnungsposition
hATTR	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-CM	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
hATTR-PN	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IE	Internationale Einheit

Ile	Isoleucin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
Leu	Leucin
Met	Methionin
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger RNA</i>)
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
OLE	Open Label Extension
OLT	Orthotope Lebertransplantation
Phe	Phenylalanin
PND	Polyneuropathy Disability
PV	Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
RMM	Risikominimierende Maßnahmen
RMP	Risikomanagement-Plan
Ser	Serin
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
Thr	Threonin
TTR	Transthyretin
Tyr	Tyrosin
UPCR	Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (<i>Urine Protein to Creatinine Ratio</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Val	Valin
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Inotersen (Tegsed[®]) ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1], einer seltenen systemischen, genetisch bedingten und tödlich verlaufenden Erkrankung.

Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V; der medizinische Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Die Nutzenbewertung von Inotersen in der oben genannten Indikation erfolgt auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie, bei der es sich um die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, pivotale Studie NEURO-TTR (ISIS 420915-CS2) handelt. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer die supportive Studie NEURO-TTR OLE (ISIS 420915-CS3) durchgeführt, bei der es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie zur Erhebung von Langzeitdaten handelt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 handelt es sich bei Inotersen (Tegsed[®]) in dem Anwendungsgebiet hATTR um ein

Arzneimittel für seltene Leiden, eine *orphan designation* wurde durch das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der *European Medicines Agency* (EMA) am 06.02.2014 positiv befürwortet und am 26.03.2014 durch die Europäische Kommission erteilt (EU/3/14/1250) [2].

Der Status eines Orphan Drugs wird von der Europäischen Kommission u.a. dann erteilt, wenn ein

„Arzneimittel für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt ist, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und von dem zum Zeitpunkt der Antragstellung in der Gemeinschaft nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind, [...] und in der Gemeinschaft noch keine zufriedenstellende Methode für die Diagnose, Verhütung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen wurde oder daß das betreffende Arzneimittel – sofern eine solche Methode besteht – für diejenigen, die von diesem Leiden betroffen sind, von erheblichem Nutzen sein wird.“ [3]

Zum Zeitpunkt der Erteilung der *orphan designation* für Inotersen im Anwendungsgebiet Transthyretin (TTR)-assoziierte Amyloidose (ATTR-Amyloidose) war der Wirkstoff Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel®) zugelassen zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [4]. Trotz des mit Inotersen überlappenden Anwendungsgebiets dieses Wirkstoffs wurde die Erteilung einer *orphan designation* für Inotersen im Jahr 2014 mit folgender Begründung vorgenommen:

„At the time of designation, the only medicine authorised in the EU to treat ATTR amyloidosis was Vyndaqel (tafamidis). The only other treatment option was liver transplantation.

The sponsor has provided sufficient information to show that the medicine ‘phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin’ [Inotersen, Anmerkung des Verfassers] might be of significant benefit for patients with ATTR amyloidosis because it works in a different way to existing treatment and early studies in experimental models show that it might improve the outcome of patients at different stages of the disease.“ [2]

Die Studiendaten konnten in der Tat zeigen, dass Inotersen einen erheblichen Nutzen für Patienten mit einer hATTR mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 und 2 hat [1, 5]. Dementsprechend wurde auch der Status eines Arzneimittels für seltene Leiden mit der Zulassung am 06.07.2018 abschließend bestätigt [6, 7].

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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zum Anwendungsgebiet von Inotersen wurden der Fachinformation entnommen [1]. Details zum Status als Arzneimittel für seltene Leiden stammen aus dem Zulassungsprozess der EMA [2, 5-7]. Die allgemeinen Angaben zur Erteilung einer *orphan designation* und den sich daraus ergebenden Bedingungen für die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA wurden der entsprechenden EG-Richtlinie [3] bzw. dem SGB V entnommen. Die Angaben für den Wirkstoff Tafamidis-Meglumin stammen aus der entsprechenden Fachinformation [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin for the treatment of ATTR amyloidosis. [Zugriff: 12.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/05/WC500166113.pdf.
3. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (2000): VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=DE>.
4. Pfizer Limited (2011): Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 05.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi. [Zugriff: 07.08.2018]. URL:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/004782/WC500253277.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004782/WC500253277.pdf).
6. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 6.7.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tegsedil - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 12.07.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_en.pdf.
 7. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 12.9.2018 on the transfer of the marketing authorisation granted by Decision C(2018)4458(final) for "Tegsedil - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/dec_142402_en.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie (hATTR-PN)

Inotersen ist zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1], einer seltenen systemischen, genetisch bedingten und tödlich verlaufenden Erkrankung, die sich durch extrazelluläre Ablagerungen des Proteins Transthyretin (TTR) in amyloiden Fibrillen in multiplen Organen auszeichnet [2, 3]. Die durch diese Amyloid-Fibrillen hervorgerufenen Zellschädigungen führen zu den für die hATTR typischen klinischen Manifestationen wie motorische, sensorische und autonome Neuropathien, Nephropathien sowie Kardiomyopathien [4]. Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Diagnosestellung beträgt 3–15 Jahre [5], wobei die Todesursachen primär eine Mangelernährung und Kachexie, Nierenversagen oder eine Herzerkrankung sein können [4].

Die hATTR wurde traditionell in die familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) sowie die familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (FAC) aufgeteilt, je nachdem, ob die Polyneuropathie oder die Kardiomyopathie die dominierende Manifestation der hATTR bei einem Patienten darstellte. Allgemein spricht die neuere Nomenklatur [6] jedoch nicht mehr von einer FAP oder

einer FAC. Stattdessen wird die Bezeichnung hATTR-PN angewandt, wenn die Erkrankung primär mit polyneuropathischen Symptomen verbunden ist, während bei einer Assoziation mit vorwiegend kardiomyopathischen Symptomen die Erkrankung als hATTR mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) bezeichnet wird. Dieser Nomenklatur wird auch in diesem Dossier gefolgt. Und obwohl bestimmte Mutationen hauptsächlich mit entweder einem polyneuropathischen oder einem kardiomyopathischen Erscheinungsbild verknüpft sind, zeigen Patienten in der Regel Symptome beider Erscheinungsbilder mit unterschiedlich starker Ausprägung [7].

Von der hATTR muss die nicht-erbliche TTR-assoziierte Amyloidose abgegrenzt werden. Diese Erkrankung wird auch als senile systemische Amyloidose oder Wildtyp-TTR-Amyloidose bezeichnet. Im Gegensatz zu der hATTR ist diese Erkrankung ursächlich durch die Ablagerung von Wildtyp-TTR-haltigen Amyloid-Fibrillen hauptsächlich im Herzen von älteren Menschen bedingt [8].

Ätiologie

Die hATTR ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen des TTR-kodierenden Gens hervorgerufen werden kann. Bisher wurden über 100 ursächliche Mutationen identifiziert [9]. Bei TTR handelt es sich um ein homotetrameres Protein, das als Transportprotein für Thyroxin und Vitamin A fungiert. Der hauptsächliche Synthesort von TTR ist die Leber, zu einem geringen Teil wird TTR aber auch im Plexus choroideus, im retinalen Pigmentepithel und in den α -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet [10].

Die verschiedenen Punktmutationen führen zu einer Destabilisierung der tetrameren Struktur des TTR und damit zu dessen Dissoziation in freie Monomere, die sich als unlösliche, extrazelluläre Fibrillen ablagern [2, 3]. Diese Amyloid-Fibrillen können sich in multiplen Organen ansammeln, darunter das periphere Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt, die Niere und das Herz. Die Ablagerungen verursachen schwerwiegende Zellschädigungen und führen so zu Funktionseinschränkungen oder dem Versagen der betroffenen Organe und damit letztendlich zu den für die Krankheit typischen klinischen Erscheinungsbildern wie motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien, Nephropathien, Kardiomyopathien sowie gastrointestinalen Störungen [4].

Zwar sind bestimmte Mutationen hauptsächlich mit neurologischen oder kardiologischen Symptomen verknüpft (Abbildung 3-1), Patienten mit einer hATTR zeigen jedoch in der Regel beide Erscheinungsbilder, wenn auch mit unterschiedlich starker Ausprägung [7, 11]. Beispiele dafür finden sich basierend auf Daten des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) [11] in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klinische Erscheinungsbilder der häufigsten hATTR-auslösenden Mutationen.

Mutation	Sensorische Neuropathie	Motorische Neuropathie	Gastrointestinale Symptome	Kardiale Komplikationen
Val30Met	89,5	38,6	69,3	26,9

Val122Ile	60,3	19,0	27,1	96,6
Ser50Arg	89,7	55,2	65,5	44,8
Glu89Gln	95,5	45,5	68,4	65,0
Thr60Ala	80,0	25,0	40,0	90,5
Phe64Leu	90,0	55,0	50,0	35,0
Ser77Tyr	94,1	47,1	70,6	52,9
Ile68Leu	46,7	40,0	13,3	86,7
Ile107Val	83,3	75,0	58,3	66,7
Gly47Ala	72,7	18,2	18,2	9,1
Leu111Met	10,0	0,0	10,0	70,0

Quelle: nach Wixner et al. 2014 [11]. Dargestellt ist der Anteil der Patienten in Prozent, die eine sensorische Neuropathie, eine motorische Neuropathie, gastrointestinale Symptome oder kardiale Komplikationen zeigen, aufgeschlüsselt nach der jeweilig vorliegenden *TTR*-Mutation.

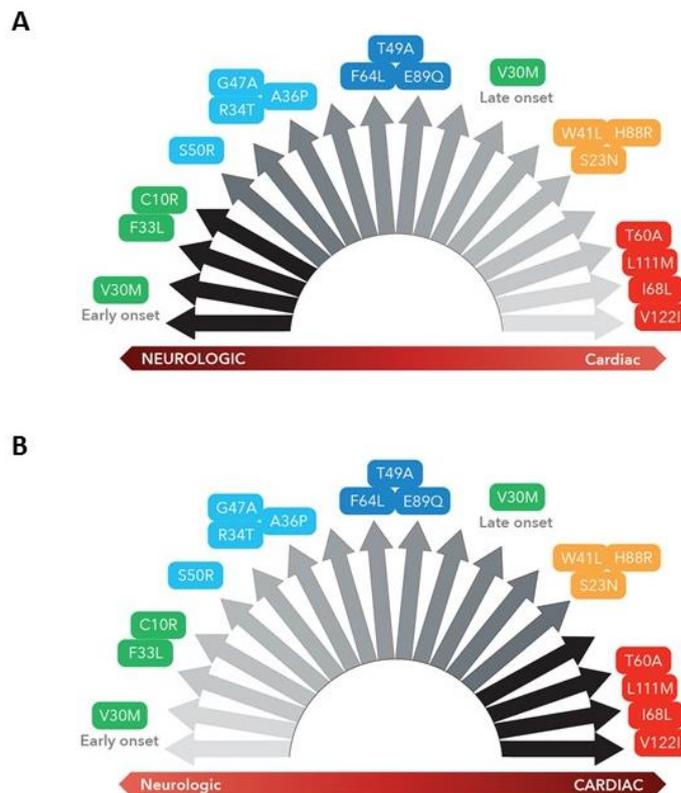


Abbildung 3-1: Mögliche Korrelationen zwischen verschiedenen hATTR-auslösenden Mutationen und dem klinischen Erscheinungsbild Mutationen (A) mit überwiegend neurologischen Symptomen wie z.B. die Val30Met-Mutation sowie (B) mit überwiegend kardiologischen Symptomen wie z.B. die Val122Ile-Mutation repräsentieren die Extrema des gesamten Spektrums. Patienten zeigen jedoch in der Regel Symptome beider Erscheinungsbilder mit unterschiedlich starker Ausprägung. Quelle: nach Rapezzi et al. 2013 [12].

Eine der häufigsten Mutationen des *TTR*-Gens ist die Val30Met-Mutation, die in ungefähr 50% der hATTR-Fälle weltweit zu finden ist [13].

Dabei variieren selbst bei Patienten mit der gleichen Mutation die klinische Manifestation, das Alter beim Eintreten der ersten Symptome, die Beteiligung der betroffenen Organe als auch die Krankheitsprogression, teilweise sogar bei Betroffenen aus derselben Familie [14, 15].

Die Penetranz der hATTR-PN ist sehr variabel und teilweise unvollständig, und obwohl Träger eines mutierten *TTR*-Gens die entsprechende Proteinvariante von Geburt an exprimieren, wird die Krankheit erst bei erwachsenen Patienten symptomatisch, teilweise sogar erst im fortgeschrittenen Alter [15].

Symptomatik, Mortalität und Krankheitsstadien

Das klinische Erscheinungsbild der hATTR ist sehr heterogen und nicht nur durch die jeweilige *TTR*-Mutation, sondern auch durch andere Faktoren wie die Umwelt und weitere genetische Faktoren beeinflusst [5]. Dementsprechend komplex und heterogen sind die Symptome, mit denen sich Patienten präsentieren. Die Symptome können das autonome, das periphere als auch das zentrale Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt, die Augen, das kardiovaskuläre System oder auch die Niere betreffen (Abbildung 3-2) [16].

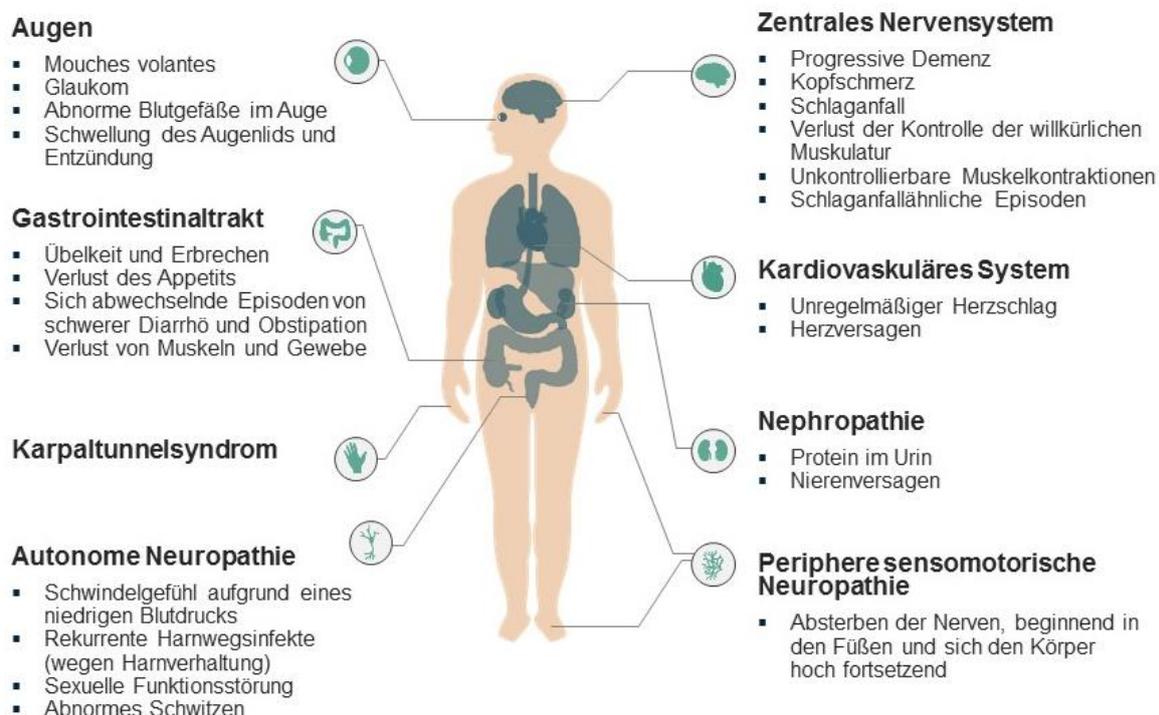


Abbildung 3-2: Klinische Erscheinungsbilder der hATTR

Das klinische Erscheinungsbild der hATTR ist komplex und heterogen und kann verschiedene Organe betreffen. Quelle: nach Conceição et al. 2016 [16].

Die Diversität der durch die hATTR betroffenen Organe trägt zur Komplexität der Krankheit bei und führt dazu, dass sich die Diagnose dieser Erkrankung als herausfordernd gestaltet. Erschwerend dazu kommt die Seltenheit der Krankheit und das damit verbundene niedrige Bewusstsein bei der Diagnosestellung [5].

Das wesentliche klinische Erscheinungsbild der hATTR-PN umfasst eine progressive periphere sensorimotorische und autonome Neuropathie [3]. Dabei beginnt die sensorische Neuropathie in den unteren Extremitäten mit Parästhesien und Hypoästhesien der Füße. Die Symptome entwickeln sich zumeist von einer distalen hin zu einer proximalen Lokalisierung. Innerhalb weniger Jahre folgt eine motorische Neuropathie [3, 17, 18].

Lebensbedrohende Funktionsstörungen des autonomen (vegetativen) Nervensystems entwickeln sich in vielen Patienten und beeinträchtigen das Herz-Kreislauf-System, das gastrointestinale System sowie das Urogenitalsystem. Symptome beinhalten eine orthostatische Dysregulation, die zu Schwindel und häufigen Stürzen führen kann. Gastrointestinale Symptome umfassen eine Diarrhö, schwere Obstipationen, sich abwechselnde Episoden von Diarrhö und Obstipation, Erbrechen oder eine Gastroparese. All diese Symptome können zu einem progressiven Gewichtsverlust führen. Symptome der Harnwege, Stuhlinkontinenz und eine erektile Dysfunktion sind ebenfalls bei betroffenen Patienten zu beobachten [3, 19].

Die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen in der Niere kann zu Mikroalbuminurien führen und in einem Teil der Patienten bis hin zum Nierenversagen fortschreiten. Symptome einer chronischen Erkrankung der Niere können auch Ödeme in den unteren Extremitäten, eine Anämie, Erschöpfung und Schwäche sowie eine Abnahme des Appetits beinhalten.

Bei fast 80% der Patienten mit einer hATTR-PN ist auch das Herz betroffen [3].

Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Diagnosestellung beträgt 3–15 Jahre [5]. Patienten sterben normalerweise an einer Mangelernährung und Kachexie, Nierenversagen oder an einer Herzerkrankung [4].

Die hATTR verläuft progredient und dementsprechend kann die hATTR-PN auf Grundlage der Gehfähigkeit des Patienten in drei verschiedene Stadien eingeteilt werden [7, 18]:

- Stadium 1: Gehen ohne Hilfe möglich;
- Stadium 2: Gehen nur mit Hilfe möglich;
- Stadium 3: an den Rollstuhl gebunden.

Eine weitere Klassifizierung kann anhand des *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wertes vorgenommen werden, der eine Einteilung in 5 Krankheitsstadien erlaubt [7, 20]:

- Stadium I: Sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung;
- Stadium II: Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig;
- Stadium IIIA: Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke;

- Stadium IIIB: Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken;
- Stadium IV: Rollstuhl notwendig oder bettlägerig.

Wie bei der Schwere der Krankheit zu erwarten, zeigen sich negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und psychische Gesundheit der betroffenen hATTR-Patienten. Darüber hinaus sind die Personen, die einen Großteil ihrer Zeit mit der Pflege dieser Patienten verbringen, in einem erhöhten Maße erschöpft und damit ebenfalls in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die familiäre Natur der Erkrankung bedingt, dass von diesen Einschränkungen auch pflegende Personen betroffen sind, die selbst an einer hATTR leiden [5].

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Inotersen ist Tegsedi[®] zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1]. Die Zielpopulation umfasst somit grundsätzlich alle erwachsenen Patienten mit dieser Erkrankung in den entsprechenden Krankheitsstadien. Da es sich bei der hATTR um eine autosomal-dominante Erbkrankheit handelt, liegen generell keine geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten vor.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung des therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung der hATTR-PN

Einem ersten europäischen Konsens des *European Network for TTR-FAP (ATTReU.NET)* entsprechend gibt es für Patienten mit einer hATTR-PN nichtmedikamentöse und medikamentöse Behandlungsstrategien, die derzeit eine Lebertransplantation oder die Gabe von Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel[®]) bzw. im nicht erstattungsfähigen Off-Label-Gebrauch Diflunisal umfassen [21]. Diese Strategien unterliegen jedoch im Allgemeinen Einschränkungen, die nachfolgend erläutert werden. Neben den bereits zugelassenen Therapien beschreibt das europäische Netzwerk ATTReU.NET in seinem Strategieplan zu Behandlung der symptomatischen hATTR mit Polyneuropathie weitere Wirkstoffe, die zur Zeit der Publikation in der klinischen Erprobung waren, darunter auch Inotersen (Abbildung 3-3). Dieser Umstand deutet bereits auf einen hohen therapeutischen Bedarf hin.

Nichtmedikamentöse Strategien

Als nichtmedikamentöse Behandlung der hATTR-PN kommt eine orthotope Lebertransplantation (OLT) infrage. Da TTR hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird,

kommt es bei einer Lebertransplantation zu einem schnellen Abfall von mutiertem, amyloidogenem TTR im Serum. Die Spenderleber produziert jedoch weiterhin Wildtyp-TTR, welches sich bei Patienten mit einer hATTR-PN an bereits existierende Amyloid-Fibrillen anlagern kann. So schreitet die Erkrankung auch nach einer Lebertransplantation fort, in einigen Fällen kann es zu einer beschleunigten Herzerkrankung kommen [22-25]. Generell erzielt eine Transplantation bei jüngeren Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, mit einer Val30Met-Mutation und milderem Symptomen (typischerweise im Stadium 1) bessere Resultate. Dagegen sind Patienten mit einer hATTR-PN im Stadium 2 oft nicht für eine Transplantation geeignet aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters, dem Vorliegen von Herzerkrankungen oder anderen gesundheitlichen Umständen [26, 27]. Insgesamt ist die mit einer OLT assoziierte Mortalität bei Patienten mit einer hATTR-PN hoch [7], viele Patienten entwickeln postoperative Infektionen inklusive Septikämien [28] oder zeigen kardiovaskuläre Komplikationen [26]. Des Weiteren führt eine OLT nicht immer zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [15]. Aufgrund der hier dargestellten Limitationen und mit der Entwicklung medikamentöser Behandlungen [21] für die hATTR-PN kann die OLT mittlerweile als *ultima ratio* angesehen werden [29]. Bei ausgewählten Patienten mit einer schwerwiegenden Nephropathie oder Kardiomyopathie kann zudem eine kombinierte Transplantation der Leber und der Niere bzw. des Herzens in Betracht gezogen werden [21].

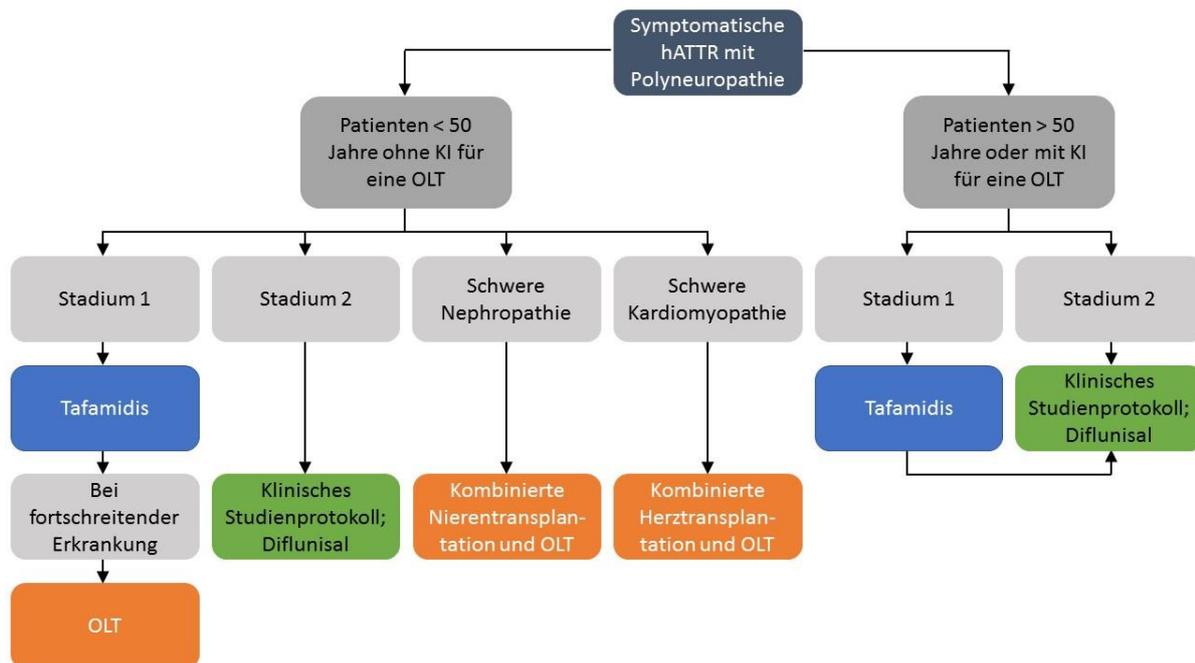


Abbildung 3-3: Behandlungsstrategien für Patienten mit einer symptomatischen hATTR-PN. Dargestellt ist die vom europäischen Netzwerk ATTReUNET vorgeschlagene Behandlungsstrategie für Patienten mit einer symptomatischen hATTR-PN. Klinische Studienprotokolle umfassen dem Stand der Publikation folgend Inotersen, Patisiran sowie eine Kombination aus Doxycyclin und Tauroursodeoxycholic-Säure. Diflunisal ist nicht zugelassen, wird aber im Off-Label-Gebrauch eingesetzt. Quelle: nach Adams et al. 2016 [21]; Abkürzungen: KI – Kontraindikation.

Medikamentöse Strategien

Im November 2011 wurde Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel®) von der EMA unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen zur Behandlung von erwachsenen hATTR-Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um periphere neurologische Einschränkungen zu verzögern [30]. Tafamidis-Meglumin, das als Stabilisator von TTR die Dissoziation des mutierten tetrameren Proteins in seine amyloidogenen Monomere hemmt, ist derzeit in Europa, Japan und einigen anderen Länder, nicht jedoch in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen. Darüber hinaus ist Tafamidis-Meglumin in einigen Ländern auch zur Behandlung von Patienten in späteren Krankheitsstadien angezeigt, für Europa ist dies aber nicht der Fall. Die zulassungsbegründende Studie wurde ausschließlich mit Patienten durchgeführt, die eine V30M-Mutation des *TTR*-Gens zeigten [30, 31], eine offene Studie mit einer geringen Anzahl von Patienten lässt jedoch laut Fachinformation erwarten, dass eine positive Wirkung von Tafamidis-Meglumin auch bei Patienten mit anderen Mutationen zu erzielen ist [30]. Der vom G-BA vergebene geringe Zusatznutzen beruht auf einem geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung der Studienpopulation, die anhand der *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)-Skala gemessen wurde [31]. Ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte anhand des *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens nicht gezeigt werden [15, 32].

Kürzlich wurde außerdem der Wirkstoff Patisiran (Onpattro®) zur Behandlung der hATTR bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [33, 34].

Als nicht für die hATTR zugelassener Wirkstoff gehört Diflunisal zur Wirkstoffklasse der nichtsteroidalen Antirheumatika (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*, NSAID) und wirkt als Stabilisator der TTR-Tetramere. Die Wirkstoffklasse der NSAID ist jedoch bekanntermaßen mit kardiovaskulären und renalen Nebenwirkungen assoziiert und daher unter Umständen nur eingeschränkt zur Behandlung von älteren Patienten mit einer hATTR-PN geeignet. Ein Off-Label-Gebrauch wurde für Patienten in den Stadien 1 und 2 berichtet [21], es besteht jedoch kein Eintrag in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) [35].

Symptomatische und palliative Behandlung

Über die oben genannten nichtmedikamentösen und medikamentösen Behandlungsstrategien hinaus werden Patienten symptomatisch und im späteren Krankheitsverlauf auch palliativ behandelt. Dabei kann das symptomatische Management Schmerzmittel, Antidiarrhoika, die Behandlung einer symptomatischen orthostatischen Dysregulation, Diuretika bei Patienten mit Herzversagen, die prophylaktische Implantation eines Herzschrittmachers bei schwerwiegenden Erregungsleitungsstörungen sowie eine Vitrektomie bei einer okulären Amyloidose oder eine Trabekulektomie bei einem Glaukom umfassen [7, 21].

Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 dargestellten schwerwiegenden Symptomatik sowie des tödlichen Verlaufs der hATTR-PN und der oben dargestellten Limitationen vorhandener

Therapien besteht ein hoher medizinischer Bedarf bei der Behandlung der betroffenen Patienten, der nun mit der Zulassung von Inotersen gedeckt werden kann. Darüber hinaus gab es bisher gerade für Patienten mit einer hATTR-PN nach dem Krankheitsstadium 1 keine medikamentöse Behandlungsalternative, während gleichzeitig eine OLT für diese Patienten mit höheren Risiken und einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist.

Der hohe, bisher ungedeckte therapeutische Bedarf spiegelt sich auch in der Erteilung einer *orphan designation* für Inotersen durch die Europäische Kommission wider [36], die mit der Zulassung bestätigt wurde [37, 38].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inotersen

Inotersen (Tegsed[®]) ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), welches durch die hochselektive Bindung an die Boten-Ribonukleinsäure (*messenger RNA*, mRNA) des Zielmoleküls TTR dessen Proteinbiosynthese unterbindet [1]. Dabei wurde Inotersen so konzipiert, dass es unabhängig von dem Mutationsstatus an die TTR-codierende mRNA binden und so die Proteinbiosynthese und damit die Ausschüttung des Proteins aus der Leber reduzieren kann. Daten der pivotalen Studie NEURO-TTR konnten zeigen, dass es in der Tat zu einer signifikanten und langfristigen Reduktion der Konzentration zirkulierenden TTR-Proteins in der Gruppe Inotersen-behandelter Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 kommt. Dadurch verringert Inotersen die Bildung und Ablagerung von TTR-haltigen Amyloid-Fibrillen und verlangsamt so die Krankheitsprogression oder hält diese auf. Dementsprechend wiesen diese Patienten auch statistisch bzw. klinisch relevante Vorteile unter anderem in den co-primären Endpunkten *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und Norfolk QoL-DN gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe auf [1].

Die Bedeutung von Inotersen bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN lässt sich darüber hinaus sowohl an der durch die Europäische Kommission erteilten *orphan designation* [36] als auch an dem beschleunigten Bewertungsverfahren durch die EMA [37-39] ablesen. Eine *orphan designation* wird nur dann von der Europäischen Kommission erteilt, wenn ein Arzneimittel bestimmt ist für ein seltenes Leiden, das lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität bedingt, und für das bisher keine zufriedenstellende Therapie zur Verfügung steht oder für das das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für die betroffenen Patienten sein wird [40].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da es sich bei der hATTR-PN um eine seltene Erkrankung (*orphan disease*) handelt, gestaltet sich die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz als problematisch. Zum einen gibt es kaum Daten außerhalb der endemischen Gebiete, zu denen unter anderem Portugal und Schweden zählen [13, 21, 41]. Zum anderen wird die Bestimmung epidemiologischer Kennzahlen für die hATTR-PN durch eine Fehl- bzw. Unterdiagnostik erschwert [21, 41].

In seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel®) erkennen auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [32] und der G-BA [31] an, dass die Datenlage für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in der Indikation hATTR mit symptomatischer Polyneuropathie in Deutschland schlecht ist. Es liegen keine Registereinträge vor, die eine Abschätzung der Fallzahlen für die Indikation hATTR-PN in Deutschland ermöglichen.

Als Arzneimittel zur Behandlung der ATTR-Amyloidose hat Inotersen (Tegsedi®) am 26. März 2014 eine *orphan designation* durch die EMA bzw. die Europäische Kommission zugesprochen bekommen (EU/3/14/1250) [36]. Dem begründenden Text ist zu entnehmen, dass weniger als 3 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union (EU) an einer ATTR-Amyloidose leiden, das entspricht weniger als 300 von 1.000.000 Einwohnern. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Herleitung dieser Zahlen auf der Gesamtheit der TTR-assoziierten Amyloidosen einschließlich der nicht familiären Wildtyp-Amyloidose beruht. Die Prävalenz ist daher insbesondere in Ländern wie Deutschland, die kein gehäuftes Auftreten der hATTR zeigen, als bedeutend niedriger anzunehmen.

In der *orphan designation* für Tafamidis-Meglumin hat die EMA festgestellt, dass in der EU weniger als 0,1 pro 10.000 Menschen von einer hATTR-PN betroffen sind, also weniger als 10 pro 1.000.000 Menschen [42]. Eine Prävalenzrate der gleichen Größenordnung mit weniger als 1 pro 100.000 Menschen wird für die EU in der Publikation von Ando et al. angegeben [15], diese Zahl stützt sich auf Daten des Orphanet aus dem Jahr 2011. In der aktuellsten Ausgabe ist jedoch kein dementsprechender Eintrag mehr zu finden [43]. Basierend auf einer Umfrage des europäischen Netzwerks ATTReuNET aus dem Jahr 2014 wurden in Deutschland 120 Fälle einer diagnostizierten, symptomatischen hATTR-PN gemeldet, weitere 60 Personen waren asymptomatische Träger einer TTR-Genmutation [13]. Aufgrund dieser Angaben wird die Prävalenz auf 1,48 pro 1.000.000 Menschen in Deutschland geschätzt [41], ähnliche Angaben von 1 pro 1.000.000 werden für die weltweite Prävalenz getroffen [7].

Aufgrund der hier gezeigten unsicheren Datenlage wird zur Herleitung der Prävalenz der hATTR-PN als offizielle Quelle höchster Priorität der Beschluss des G-BA in der Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin [31] verwendet. Für die Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation führt der G-BA in dieser Nutzenbewertung folgende Berechnung an:

Ausgehend von einer Anzahl von 536 GKV-Patienten mit einer ICD-10-Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) im Jahr 2010 und einer Diagnoserate von 25% bezieht der G-BA bei der Berechnung der Zielpopulation zwei für Tafamidis-Meglumin spezifische Korrekturfaktoren ein: der Anteil der Patienten im Krankheitsstadium 1 und die Anzahl bereits transplantierte Patienten. Außerdem wird als Sensitivitätsanalyse zur Bestimmung der oberen Spanne eine bei 65% liegende Diagnoserate angeführt. Dabei folgt der G-BA der Berechnung, dass sich 44% der Patienten mit einer hATTR-PN im Krankheitsstadium 1 befinden. Diese Zahl basiert auf einer Studie, in der diese Patientenpopulation eine Verweildauer von 5,6 Jahren im Krankheitsstadium 1 bei einer insgesamten Dauer aller drei Krankheitsstadien von 12,7 Jahren zeigt [18]. Im nächsten Schritt wird zudem ein Anteil von 83% bereits transplantierte Patienten abgezogen (Einberechnung des Faktors 0,17). Zusammen mit der Diagnoserate von 25% bis 65% leitet der G-BA damit folgende Spanne für die GKV-Patienten in der Zielpopulation her: 40 Patienten ($536 \times 0,44 \times 0,17$) als untere Grenze und 104 Patienten ($536 \times 0,44 \times 0,17 \times 0,65/0,25$) als obere Grenze.

Überträgt man die oben aufgeführte Anzahl von 536 GKV-Patienten mit einer ICD-10-Diagnose E85.1 bei einer gleichzeitigen Diagnoserate von 25% auf die Anzahl von 81.751.602 Menschen in Deutschland im Jahr 2010 [44] sowie einem Anteil der GKV-Versicherten von 85,4% (69.803.236 Versicherte bei einer Gesamtbevölkerung von 81.751.602 Menschen) an der Gesamtbevölkerung [44, 45] (siehe Abschnitt 3.2.4), so ergibt sich eine auf diesen Daten basierend geschätzte Prävalenz von ungefähr 31 pro 1.000.000 ($536 \times 1,00/0,25 / 81,751602 / 0,854$) (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Geschätzte Prävalenz der hATTR-PN

Quelle	Prävalenz
G-BA, Beschluss zur Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin [31]	31 pro 1.000.000

Wie in Abschnitt 3.2.1 näher erläutert, liegen keine geschlechts- und altersspezifischen Besonderheiten vor. Eine Inzidenzrate wurde im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt, da es sich bei der hATTR-PN um ein chronisches Leiden handelt und Inotersen zur dauerhaften Anwendung bei Patienten mit einer hATTR-PN vorgesehen ist. Zudem liegen keine ausreichend gesicherten Daten vor, die eine solche Darstellung unterstützen würden.

Generell sind die hier gemachten Angaben mit einer großen Unsicherheit verbunden, da die Datenlage wie für ein seltenes Leiden zu erwarten keine gesicherten epidemiologischen Aussagen zulässt. Die aufgrund der Angaben im G-BA-Beschluss zu Tafamidis-Meglumin hergeleitete Prävalenz ist dabei eher im oberen Bereich des Zahlenspektrums zu finden, was auch möglicherweise auf die lediglich geschätzte Diagnoserate von 25% zurückzuführen ist.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die oben gemachten Angaben zur Prävalenz sind mit Unsicherheit behaftet. Da es sich bei der hATTR-PN um eine seltene, autosomal-dominante Erbkrankheit handelt, sind Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz abhängig von der Geburten- und Sterberate, Veränderungen in der Umwelt haben dagegen keinen Einfluss auf das Auftreten dieser Erkrankung. Weiterhin können Geburten- und Sterberaten als nahezu konstant angenommen werden, so dass wesentliche Änderungen für die Prävalenz und Inzidenz im Rahmen der oben erwähnten Unsicherheit in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht zu erwarten sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inotersen (Tegsed [®])	521–1355	454–1182

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der Fachinformation von Inotersen ist Tegsed[®] zugelassen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1].

Um die Anzahl der Patienten in dieser Indikation zu ermitteln, die der GKV angehören, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Als Basis für die Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde als offizielle Quelle höchster Priorität der Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin [31] verwendet. Darin geht der G-BA von einer Anzahl von 536 GKV-Patienten mit einer ICD-10-Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) im Jahr 2010 bei einer gleichzeitigen Diagnoserate von 25% aus.

Da das Anwendungsgebiet von Inotersen im Gegensatz zu Tafamidis-Meglumin auch Patienten mit einer hATTR-PN im Krankheitsstadium 2 umfasst [1], wurde im Unterschied zum G-BA-Beschluss für Tafamidis-Meglumin der entsprechende Korrekturfaktor von 0,44 (44% der Patienten in Stadium 1) auf 0,82 (82% der Patienten in Stadium 1 oder 2) angepasst [18]. Weiterhin wurde dem Beschluss folgend für die Bestimmung der oberen Grenze als Sensitivitätsanalyse eine maximale Diagnoserate von 65% angenommen. Daraus ergibt sich gemäß der Formel $536 \times 0,82$ für die untere Grenze und der Formel $536 \times 0,82 \times (0,65/0,25)$ für die obere Grenze eine Spanne von 439–1143 GKV-Patienten.

Zur Anpassung dieser Patientenzahl an den derzeitigen Bevölkerungsstand wurde die oben genannte Spanne von 439–1143 GKV-Patienten korrigiert. Dazu wurde der Anteil der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland aus der Genesis-Datenbank des Statistischen Bundesamtes unter Verwendung der aktuellsten zur Verfügung stehenden Daten für das Jahr 2017 bestimmt und mit den entsprechenden Daten aus dem Jahr 2010 verglichen („Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“, Code 12411-0005). Daraus ergibt sich, dass zum Stichtag vom 31.12.2017 in Deutschland insgesamt 69.254.205 Menschen 18 Jahre oder älter waren, im Jahr 2010 waren dies zum Stichtag vom 31.12.2010 insgesamt 68.410.713 Menschen [44]. Des Weiteren wurde die Zahl der GKV-Versicherten berücksichtigt, die im Jahr 2010 bei einer Gesamtbevölkerung von 81.751.602 Menschen 69.803.236 Versicherte umfasste [44, 45], im Jahr 2017 waren dies 72.228.741 Versicherte bei einer Gesamtbevölkerung von 82.792.351 Menschen [44, 46]. Unter der Annahme, dass der Anteil der erwachsenen Menschen an der Gesamtbevölkerung und den GKV-Versicherten gleich ist, lässt sich nun eine minimal höhere Spanne für die GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2017 auf Basis der ungerundeten Zahlen berechnen mit $536 \times 0,82 \times ((72.228.741 \times 69.254.205/82.792.351) / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602))$ bis $536 \times 0,82 \times (0,65/0,25) \times ((72.228.741 \times 69.254.205/82.792.351) / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602))$, d.h. 454–1182 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Zur Herleitung aller Patienten in der Zielpopulation wurde nun der Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2017 bestimmt. Als Nachweis für die Anzahl der GKV-Versicherten wurde die aktuellen Zahlen der vom G-BA vorgegebenen Quelle zu Kennzahlen und Faustformeln zur GKV gewählt, um einen dem Bevölkerungsstand passenden Datensatz für das Jahr 2017 zu erhalten. Hiernach gab es 2017 insgesamt 72.229.000 [47] oder genauer 72.228.741 [46] Versicherte in der GKV. Das entspricht einem Anteil von 87,2% bei einer Gesamtbevölkerung von 82.792.351 Menschen zu diesem Zeitpunkt [44]. Bezieht man diesen

Anteil von 87,2% nun auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, wird die Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation auf 521–1355 geschätzt. Gerechnet wurde dabei mit den ungerundeten Zahlen, die untere Grenze ergibt sich so aus der Formel $536 \times 0,82 \times ((72.228.741 \times 69.254.205/82.792.351) / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602)) \times (82.792.351/72.228.741)$, die obere Grenze dementsprechend aus $536 \times 0,82 \times (0,65/0,25) \times ((72.228.741 \times 69.254.205/82.792.351) / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602)) \times (82.792.351/72.228.741)$, gekürzt ergibt dies $536 \times 0,82 \times 69.254.205 / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602)$ bzw. $536 \times 0,82 \times (0,65/0,25) \times 69.254.205 / (69.803.236 \times 68.410.713/81.751.602)$.

Diese Spannen sind, wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, mit einer hohen Unsicherheit belegt und im Vergleich zu anderen Datenquellen möglicherweise überschätzt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Erheblich	454–1182

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt und gemäß der Fachinformation [1] umfasst die Zielpopulation von Inotersen alle erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Für diese Krankheit gab es bisher keine zugelassenen oder nichtzugelassenen Behandlungsalternativen, die den therapeutischen Bedarf ausreichend und für beide Krankheitsstadien decken (siehe Abschnitt 3.2.2). Daher besteht für alle als Zielpopulation charakterisierten Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, die Anzahl der in der

GKV versicherten Patienten mit diesem Zusatznutzen ist somit identisch mit der in Tabelle 3-3 angegebenen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der hATTR-PN sowie die Herleitung des therapeutischen Bedarfs wurde auf relevante Publikationen Bezug genommen. Die Charakterisierung der Zielpopulation für die Anwendung von Inotersen wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation vorgenommen [1].

Bei der hATTR-PN handelt es sich um eine seltene Erkrankung, es konnten keine Registereinträge identifiziert werden, die Fallzahlen in Deutschland belegen. Eine Recherche am 18.04.2018 und am 04.09.2018 auf der Seite des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de) unter Verwendung der Stichworte „Transthyretin“, „Amyloidose“ oder „amyloid“ erbrachte keine relevanten Treffer. Des Weiteren ist die Diagnose der hATTR-PN zwar Teil des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA), eine Suche auf der Seite des Bundesversicherungsamtes (www.bundesversicherungsamt.de) am 17.04.2018 und am 04.09.2018 zeigte jedoch, dass dabei eine Zusammenfassung verschiedener ICD-10-GM-basierter Diagnosen einer Amyloidose, eines Cushing-Syndroms sowie eines Hypopituitarismus zu einer hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) erfolgt. Eine Auswertung der Daten des Morbi-RSA ist daher für die Herleitung der Prävalenz in der hier vorliegenden Indikation nicht möglich. Eine sinnvolle Ableitung der Prävalenz aus Diagnosedaten der Krankenhäuser ist nicht durchführbar, da die Zielpopulation nicht regelhaft

stationär versorgt wird und es auch zu wiederholten Krankenhausaufenthalten eines einzelnen Patienten kommen kann.

Da eine sichere Ableitung der Prävalenz oder Inzidenz der hATTR-PN nicht möglich war, wurde als offizielle Quelle für die Herleitung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation wie empfohlen der Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel®) verwendet [31]. Eine Aktualisierung der darin enthaltenen Angaben wurde anhand der vom G-BA vorgegebenen Quellen [46, 47] sowie anhand von Daten des Statistischen Bundesamtes durchgeführt [44].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM (2001): Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.
3. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
4. Coelho T, Ericzon B-G, Falk R, Grogan D, Ikeda S, Maurer M, et al. (2016): A Guide to Transthyretin Amyloidosis. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: <http://amyloidosis.org/>.
5. Gertz M (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: Burden of illness and diagnostic challenges. *The American Journal of Managed Care*; 23(7 Suppl):S107-S12.
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. (2016): Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*; 23(4):209-13.
7. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
8. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, et al. (2010): Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nature Reviews Cardiology*; 7(7):398.
9. Benson MD (2013): Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle & Nerve*; 47(2):157-62.
10. Ueda M, Ando Y (2014): Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Translational Neurodegeneration*; 3(1):19.

11. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB (2014): THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 9(1):61.
12. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. (2013): Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European heart journal*; 34(7):520-8.
13. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. (2016): Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S3-S13.
14. Ando Y, Nakamura M, Araki S (2005): Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Archives of Neurology*; 62(7):1057-62.
15. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
16. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt Hartmut HJ, Simoneau D, Ong ML, et al. (2016): “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 21(1):5-9.
17. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S (2012): Familial Transthyretin Amyloidosis. [Zugriff: 12.05.2018]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
18. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR (1980): Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidosis*:88-98.
19. Shin SC, Robinson-Papp J (2012): Amyloid Neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*; 79(6):733-48.
20. Suhr O, Danielsson Å, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L (1996): Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Digestive Diseases and Sciences*; 41(10):1909-14.
21. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14–S26.
22. Liepnieks JJ, Benson MD (2007): Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*; 14(4):277-82.
23. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD (2010): Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*; 75(4):324-7.
24. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, et al. (2000): Cardiac Amyloid in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy Consists of Abundant Wild-Type Transthyretin. *Biochemical and biophysical research communications*; 274(3):702-6.
25. Yazaki M, Mitsunashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei YI, Koyama J, et al. (2007): Progressive Wild-Type Transthyretin Deposition after Liver Transplantation Preferentially Occurs onto Myocardium in FAP Patients. *American Journal of Transplantation*; 7(1):235-42.
26. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G, on behalf of reporting members of the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (2004): Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic

- polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation*; 77(1):64-71.
27. Stangou AJ, Hawkins PN (2004): Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 17(5):615-20.
 28. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, et al. (2000): The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*; 123(7):1495-504.
 29. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama MS (2014): Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 14(12):1437-51.
 30. Pfizer Limited (2011): Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 05.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
 32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
 33. Europäische Kommission (2018): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf.
 34. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/anx_142201_de.pdf.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. [Zugriff: 06.04.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
 36. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin for the treatment of ATTR amyloidosis. [Zugriff: 12.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/05/WC500166113.pdf.
 37. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 6.7.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 12.07.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_en.pdf.
 38. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 12.9.2018 on the transfer of the marketing authorisation granted by Decision

- C(2018)4458(final) for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/dec_142402_en.pdf.
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi. [Zugriff: 07.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004782/WC500253277.pdf.
40. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (2000): VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=DE>.
41. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. (2018): Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*; 57(5):829-37.
42. European Medicines Agency (EMA) (2013): Public summary of opinion on orphan designation - N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium;2-(3,5-dichlorophenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006269.pdf.
43. Orphanet (2018): Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
44. Statistisches Bundesamt (2018): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
45. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2011): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2010. [Zugriff: 20.04.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2010.pdf.
46. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.
47. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 16.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni_2018.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal wöchentlich	52	1
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L bis ≥ 75 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal alle zwei Wochen	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-5 stellt die Angaben zu dem Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Inotersen [1] dar.

Da in der Fachinformation zu Inotersen keine maximale Therapiedauer angegeben ist und es sich bei der Behandlung mit Inotersen um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen [1].

Die Fachinformation gibt als Dosierungsempfehlung eine wöchentliche Anwendung mit Inotersen als subkutane Injektion vor. Eine Anpassung auf eine Anwendung alle zwei Wochen wird erforderlich, sobald die Thrombozytenkonzentration unter einen Wert von 100 × 10⁹/L fällt. Reduziert sich die Thrombozytenkonzentration auf unter 75 × 10⁹/L, so ist die Behandlung

zu pausieren. Eine Konzentration von unter $25 \times 10^9/L$ führt zum Abbruch der Therapie. Die Behandlung mit Inotersen sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen [1].

Zur standardisierten Darstellung der Jahrestherapiekosten wird im Folgenden angenommen, dass es zu keiner Unterbrechung und zu keinem Abbruch der Therapie kommt. Auf Grundlage dieser Annahme ergibt sich folglich eine Spanne von 26 bis 52 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Für die Kostendarstellung in den Abschnitten 3.3.4 und 3.3.5 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 (15%) Patienten die Behandlung mit Inotersen auf einmal alle zwei Wochen umgestellt [2]. Der in Tabelle 3-3 bzw. Tabelle 3-4 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation folgend werden demnach 386 bis 1.005 Patienten einmal wöchentlich und 68 bis 177 Patienten einmal alle zwei Wochen mit Inotersen behandelt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-5). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$)			
Inotersen (Tegsedî®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal wöchentlich	52
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ bis $\geq 75 \times 10^9/L$)			
Inotersen (Tegsedî®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	<u>Kontinuierlich</u> 1-mal alle zwei Wochen	26

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsedî®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	52	300 mg ^a	15.600 mg (≙ 52 Fertigspritzen à 300 mg)

Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ bis $\geq 75 \times 10^9/L$)				
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	26	300 mg ^a	7.800 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^b	-	-	-	-
a: Die Angaben beziehen sich auf Inotersen-Natrium. Dies entspricht 284 mg Inotersen. b: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation sollte Inotersen nur in Verbindung mit einem regelmäßigen Monitoring der Thrombozytenzahl verabreicht werden [1]. Nachfolgend wurden die in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Bei der Therapie mit Inotersen handelt es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie. Der Behandlungsmodus sollte in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl angepasst werden.

Nach den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Tegsed[®] 300 mg (entspricht 284 mg Inotersen) einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen als subkutane Injektion, für die je Behandlungstag 1 Fertigspritze zu 300 mg Inotersen-Natrium benötigt wird [1]. Bei 26 bzw. 52 Behandlungstagen pro Jahr führt das zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.800 mg (= 300 mg \times 26 Behandlungstage) bis 15.600 mg (= 300 mg \times 52 Behandlungstage) pro Patient, wofür 26 bis 52 Fertigspritzen pro Jahr benötigt werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt

werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Inotersen (Tegsed [®])	Tegsed [®] , [1,5 ml = 300 mg] ^a 200 mg/ml 4 Fertigspritzen. PZN: 14318289 AVP: 55.154,89 €	52.006,48 € [1,77 € ^b ; 3.146,64 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend. ^d	-	-
a: Die Angaben beziehen sich auf Inotersen-Natrium. Dies entspricht 284 mg Inotersen. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt nach § 130a SGB V. d: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-8 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 44.951,93 € für eine Packung mit 4 Fertigspritzen à 300 mg Inotersen-Natrium. Nach Berechnung des Großhandelszuschlag (3,15% vom ApU, maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) und des Apothekenzuschlags (3% vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 19% für eine Packung 55.154,89 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [3]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Patentschutzes für neu zugelassene Anwendungsgebiete),

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 52.006,48 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (= 55.154,89 € - 3.146,64 € - 1,77 €).

Tabelle 3-9: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)					
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Tegsed [®] 300 mg, 4 Fertigspritzen PZN: 14318289	52.006,48 €	52 Fertigspritzen à 300 mg (13 Packungen)	676.084,24 €
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L bis ≥ 75 × 10 ⁹ /L)					
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Tegsed [®] 300 mg, 4 Fertigspritzen PZN: 14318289	52.006,48 €	26 Fertigspritzen à 300 mg (6,5 Packungen)	338.042,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend. ^b	-	-	-	-	-
^a Berechnung erfolgte mit der ungerundeten Packungszahl.					
^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.					

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-9 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten

Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Thrombozyten-zählung (GOP: 32037)	1-mal alle zwei Wochen	26
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L bis ≥ 75 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Thrombozyten-zählung (GOP: 32037)	1-mal wöchentlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen, werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt [4].

Laut Fachinformation sollte Inotersen nur in Verbindung mit einem regelmäßigen Monitoring der Thrombozytenzahl verabreicht werden [1]. Bei einer Thrombozytenzahl über $100 \times 10^9/L$ sollte während der Behandlung mit Inotersen einmal alle zwei Wochen eine Thrombozytenzählung durchgeführt werden. Dies entspricht 26 Thrombozytenzählungen im Jahr. Sinkt die Thrombozytenzahl auf einen Wert von $< 100 \times 10^9/L$ und $\geq 75 \times 10^9/L$, sollte einmal wöchentlich eine Thrombozytenzählung erfolgen. Dies entspricht 52 Thrombozytenzählungen im Jahr.

Für die Ermittlung der Kosten der Thrombozytenzählung als zusätzliche Leistung für die GKV wird eine kontinuierliche Thrombozytenzählung einmal alle zwei Wochen bei Patienten, die jede Woche mit Inotersen behandelt werden, berechnet. Bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit Inotersen behandelt werden, wird eine kontinuierliche Thrombozytenzählung einmal pro Woche berechnet. Demzufolge ergibt sich eine Spanne von 26 bis 52 Thrombozytenzählungen pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Thrombozytenzählung (GOP 32037)	0,25 €
EBM Stand 3/2018	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen pro Leistungsbestandteil werden in Tabelle 3-11 abgebildet. Die Kosten berechnungsfähiger Leistungen werden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab vom 3. Quartal 2018 entnommen [5].

Als EBM-Ziffer wird hierbei die *Thrombozytenzählung* (GOP: 32037 | 0,25 €) herangezogen [5]. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $100 \times 10^9/L$ erfolgt die Thrombozytenzählung einmal alle zwei Wochen, woraus sich zusätzliche Kosten für die GKV

in Höhe von 6,50 € pro Patient pro Jahr ergeben. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/L$ und $\geq 75 \times 10^9/L$ erfolgt die Thrombozytenzählung einmal wöchentlich. Demzufolge ergeben sich zusätzliche Kosten für die GKV in Höhe von 13,00 € pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-4 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$)				
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Thrombozytenzählung (EBM: 32037) 1-mal alle zwei Wochen	6,50 €	2.509,00 € - 6.532,50 €
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$ bis $\geq 75 \times 10^9/L$)				
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	Thrombozytenzählung (EBM: 32037) 1-mal wöchentlich	13,00 €	884,00 € - 2.301,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Die nachfolgende Tabelle 3-13 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-13: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	676.084,24 €	6,50 €	676.090,74 €
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L bis ≥ 75 × 10 ⁹ /L)				
Inotersen (Tegsed [®])	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	338.042,12 €	13,00 €	338.055,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. ^a	-	-	-	-
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Wöchentliche Behandlung (Thrombozyten > 100 × 10 ⁹ /L)			
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	676.090,74 €	260.971.026 € - 679.471.194 €
Behandlung alle zwei Wochen (Thrombozyten < 100 × 10 ⁹ /L bis ≥ 75 × 10 ⁹ /L)			
Inotersen (Tegsedī®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) der Stadien 1 oder 2	338.055,12 €	22.987.748 € - 59.835.756 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Nicht zutreffend.</i> ^b	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p>			

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-14 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der zusätzlichen Leistungen der GKV in Form einer Thrombozytenzählung einmal alle zwei Wochen sowie einer Thrombozytenzählung einmal wöchentlich. Auf Basis der Arzneimittelkosten sowie der zusätzlichen GKV-Leistungen und unter Berücksichtigung der Anzahl der Patienten mit bedeutsamen Zusatznutzen (siehe Tabelle 3-4) wurden die Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV berechnet. Bei der Berechnung wurde der unterschiedliche Behandlungsmodus in Abhängigkeit der Thrombozytenzahl mit einer Behandlung einmal wöchentlich bei 386 bis 1.005 Patienten und einer Behandlung alle zwei Wochen bei 68 bis 177 Patienten innerhalb der Population berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.3.1).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Inotersen ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1]. Bei Inotersen handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es in Deutschland bisher vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung im Stadium 2 keine zugelassenen Arzneimittel gab. Auch bedingt durch die Unsicherheit der in Abschnitt 3.2.3 gemachten Angaben zur Prävalenz gestaltet sich eine Abschätzung der Versorgungsanteile von Inotersen als schwierig.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklungen zu den Versorgungsanteilen von Inotersen im Anwendungsgebiet hATTR-PN gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten der zu bewertenden und vergleichbarer Therapien

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Inotersen aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der durchschnittliche Jahresverbrauch wurden der Fachinformation [1] entnommen.

Der Herstellerabgabepreis für Inotersen entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die Fachinformationen von Inotersen zurückgegriffen [1]. Die aus zusätzlichen GKV-Leistungen resultierenden Kosten wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Stand: 3. Quartal 2018 vom 20.08.2018] [5] ermittelt und für die jeweilige Patientengruppe berechnet.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.

2. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS420915 (Inotersen) Interim Clinical Study Report. An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). [VERTRAULICH].
3. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. [Zugriff: 27.11.2017]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telotristatethyl. [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_TrG.pdf.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2018. [Zugriff: 30.08.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2018.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Inotersen (Tegsed[®]) wurden der entsprechenden Fachinformation (Anhang I der *Summary of Product Characteristics*, SmPC) entnommen [1].

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahrenen Arzt eingeleitet werden und unter dessen Aufsicht bleiben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 284 mg Inotersen als subkutane Injektion. Die Anwendung sollte einmal pro Woche erfolgen. Im Sinne einer konstanten Dosierung sollten Patienten angewiesen werden, die Injektion jede Woche am gleichen Tag zu bekommen.

Dosisanpassung bei Verringerung der Thrombozytenzahl

Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden, was zu einer Thrombozytopenie führen kann. Die Dosierung sollte den Laborwerten entsprechend wie in Tabelle 3-15 angepasst werden.

Tabelle 3-15: Inotersen-Überwachung und Behandlungsempfehlungen hinsichtlich der Thrombozytenzahl

Thrombozytenzahl ($\times 10^9/L$)	Häufigkeit der Überwachung	Dosierung
> 100	Alle 2 Wochen	Die wöchentliche Dosierung sollte fortgesetzt werden.
≥ 75 bis < 100 ^a	Wöchentlich	Die Dosierungsfrequenz sollte auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden.
< 75 ^a	Zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden, dann wöchentliche Überwachung.	Die Dosierung sollte unterbrochen werden, bis 3 aufeinanderfolgende Werte > 100 erreicht worden sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosierungsfrequenz auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden.
< 50 ^{b, c}	Zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden, dann wöchentliche Überwachung. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen ist eine häufigere Überwachung in Erwägung ziehen.	Die Dosierung sollte unterbrochen werden, bis 3 aufeinanderfolgende Werte > 100 erreicht worden sind. Bei Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosierungsfrequenz auf 284 mg alle 2 Wochen reduziert werden. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für Blutungen ist die Gabe von Corticosteroiden in Erwägung ziehen.
< 25 ^c	Täglich, bis 2 aufeinander folgende Werte über 25 erreicht werden. Dann Überwachung zweimal wöchentlich, bis 3 aufeinander folgende Werte über 75 erreicht werden. Anschließend wöchentliche Überwachung bis zur Stabilisierung.	Behandlung sollte abgebrochen werden. Gabe von Corticosteroiden wird empfohlen.
<p>a: Wenn der nachfolgende Test das anfängliche Testergebnis bestätigt, sollten die Überwachungsfrequenz und die Dosierung wie in der Tabelle empfohlen angepasst werden.</p> <p>b: Weitere Risikofaktoren für Blutungen sind Alter > 60 Jahre, Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern und/oder schwere Blutungsereignisse in der Vorgeschichte.</p> <p>c: Sofern Corticosteroide nicht kontraindiziert sind, wird eine Glucocorticoidtherapie dringend empfohlen, um den Thrombozytenrückgang umzukehren. Patienten, die die Therapie mit Inotersen aufgrund von Thrombozytenzahlen unter $25 \times 10^9/L$ abbrechen, sollten die Therapie nicht wieder aufnehmen.</p>		

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis Inotersen versäumt wird, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich angewendet werden, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb von zwei Tagen geplant. In diesem Fall sollte die versäumte Dosis übersprungen und die nächste Dosis wie geplant angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Inotersen sollte nicht bei Patienten angewendet werden, deren Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) ist oder deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 mL/min/1,73m² beträgt.

Wegen des Risikos einer Glomerulonephritis und eines möglichen Rückgangs der Nierenfunktion sollten UPCR und eGFR während der Behandlung mit Inotersen überwacht werden. Wird eine akute Glomerulonephritis bestätigt, sollte eine dauerhafte Einstellung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Inotersen darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Patienten mit Lebertransplantation

Inotersen wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, die Inotersen-Gabe abzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inotersen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Die erste vom Patienten oder der Pflegeperson angewendete Injektion sollte unter Anleitung von entsprechend qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Patienten und/oder Pflegepersonen sollten in der subkutanen Anwendung von Tegsedi geschult werden.

Injektionsstellen sind Abdomen, Oberschenkelbereich oder der äußere Bereich des Oberarms. Es ist wichtig, die Injektionsstellen zu wechseln. Injektionen in den Oberarm sollten von einer

anderen Person verabreicht werden. Injektionen an der Taille und anderen Stellen, an denen Druck oder Reibung durch die Kleidung auftreten können, sollten vermieden werden. Tegsedi sollte nicht in erkrankte oder verletzte Hautbereiche injiziert werden. Auch Tätowierungen und Narben sollten als Injektionsstelle vermieden werden.

Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreicht haben. Sie sollte mindestens 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden. Andere Erwärmungsmethoden dürfen nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure zur pH-Wert Einstellung, Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung).
- Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/L$ vor der Behandlung
- Protein-Kreatinin-Quotient im Urin (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) vor der Behandlung
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 mL/min/1,73m²
- Schwere Leberfunktionsstörung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombozytopenie

Die Anwendung von Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden, was zu einer Thrombozytopenie führen kann. Die Thrombozytenzahl sollte während der Behandlung mit Inotersen alle 2 Wochen und nach Beendigung der Behandlung 8 Wochen lang überwacht werden. Empfehlungen zur Anpassung der Überwachungsfrequenz und Dosierung von Inotersen sind in Tabelle 3-15 aufgeführt.

Patienten sollten angewiesen werden, sich sofort an ihren Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von ungewöhnlichen oder anhaltenden Blutungen (z. B. Petechien, spontane Blutergüsse, subkonjunktivale Blutungen, Nasenbluten), Nackensteifigkeit oder ungewöhnlich starke Kopfschmerzen feststellen.

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 besondere Vorsicht geboten.

Glomerulonephritis/Rückgang der Nierenfunktion

Glomerulonephritis ist bei Patienten aufgetreten, die mit Inotersen behandelt wurden. Auch bei einer Reihe von Patienten ohne Anzeichen einer Glomerulonephritis wurde ein Rückgang der Nierenfunktion beobachtet.

UPCR und eGFR sollten alle 3 Monate oder, falls klinisch indiziert, auch häufiger überwacht werden, wenn die Vorgeschichte einer chronischen Nierenerkrankung und/oder Nierenamyloidose besteht. Nach Beendigung der Behandlung sollten UPCR und eGFR 8 Wochen lang überwacht werden. Patienten, die auch bei wiederholten Tests einen UPCR-Wert \geq dem Doppelten der Normobergrenze aufweisen oder deren eGFR-Wert < 60 ml/min ist, sollten alle 4 Wochen überwacht werden, sofern keine andere Erklärung vorliegt.

Bei einem Rückgang der eGFR $> 30\%$ sollte – sofern keine andere Erklärung vorliegt – eine Unterbrechung der Inotersen-Dosierung bis zur weiteren Abklärung der Ursache in Betracht gezogen werden.

Im Falle eines durch wiederholte Tests bestätigten UPCR-Wertes ≥ 2 g/g (226 mg/mmol) sollte die Inotersen-Gabe unterbrochen werden, während eine weitere Abklärung für akute Glomerulonephritis durchgeführt wird. Inotersen ist dauerhaft abzusetzen, wenn sich der Befund einer akuten Glomerulonephritis bestätigt. Wenn eine Glomerulonephritis ausgeschlossen wurde, kann die Dosierung bei klinischer Indikation und nach einer Verbesserung der Nierenfunktion wieder aufgenommen werden.

Falls die Diagnose einer Glomerulonephritis bestätigt wird, sollte die frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei nephrotoxischen Arzneimitteln und anderen potenziell die Nierenfunktion beeinträchtigenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Vitamin-A-Mangel

Aufgrund des Wirkmechanismus wird Inotersen voraussichtlich den Vitamin-A- (Retinol) Spiegel im Plasma unter den Normalwert senken.

Vor Einleitung der Inotersen-Gabe sollten Plasmakonzentrationen von Vitamin A (Retinol) unterhalb der Normuntergrenze korrigiert worden sein und etwaige okuläre Symptome oder Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels abgeklungen sein.

Patienten, die Inotersen erhalten, sollten eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag einnehmen, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu reduzieren. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die einem Vitamin-A-Mangel entsprechen, wie: vermindertes Nachtsehen oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Entzündung oder Ulzeration der Cornea, verdickte oder perforierte Hornhaut.

Während der ersten 60 Tage der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen verbunden sein. Daher muss vor Einleitung der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt schwanger zu werden, sind Inotersen und die Vitamin-A-Supplementierung

abzusetzen und die Plasma-Vitamin-A-Spiegel sollten überwacht werden und sollten sich vor einer Empfängnis wieder normalisiert haben.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Inotersen abzusetzen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Inotersen kann es auch nach Beendigung der Behandlung zu einem Vitamin-A-Defizit kommen. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, ob die Vitamin-A-Supplementierung während des ersten Trimenons einer ungeplanten Schwangerschaft fortgesetzt oder abgebrochen werden soll. Wenn die Vitamin-A-Supplementierung fortgesetzt wird, sollte die Tagesdosis 3.000 IE pro Tag nicht überschreiten, da keine Daten vorliegen, die höhere Dosen unterstützen. Danach sollte wegen des erhöhten Risikos eines Vitamin-A-Mangels im dritten Trimenon die Vitamin-A-Supplementierung mit 3.000 IE pro Tag im zweiten und dritten Trimenon fortgesetzt werden, wenn sich die Plasmaretinolspiegel noch nicht normalisiert haben.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung in der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die schwangere Frau weiterhin Inotersen erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Inotersen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass sich durch eine Erhöhung der Vitamin-A-Supplementierung auf über 3000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Plasmaretinolspiegel korrigieren lassen, und eine solche Gabe kann für die Mutter und den Fetus schädlich sein.

Überwachung der Leberwerte

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

Vorsichtsmaßnahmen vor Einleitung der Inotersen-Therapie

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.

Bei einigen Patienten kann es nach der Einleitung von Inotersen zu vorübergehenden Erhöhungen der CRP- und Thrombozytenwerte kommen. Diese Reaktionen gehen in der Regel nach einigen Behandlungstagen spontan zurück.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei antithrombotischen Arzneimitteln, Thrombozytenaggregationshemmern und Arzneimitteln, die die Thrombozytenzahl senken können, beispielsweise Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Warfarin, Heparin, niedermolekularen Heparinen, Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Apixaban und Thrombin-Inhibitoren wie Dabigatran.

Vorsicht ist geboten bei begleitend angewendeten nephrotoxischen Arzneimitteln und anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, wie Sulfonamide, Aldosteronantagonisten, Anilide, natürliche Opiumalkaloide und andere Opiode. Obwohl die

Populations-PK-Analyse keine klinisch relevanten Auswirkungen einiger nephrotoxischer Arzneimittel auf die Clearance von Inotersen oder auf das Potenzial für eine Wirkung auf die Nierenfunktion ergab, wurde keine systematische Beurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Inotersen und potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Inotersen reduziert den Plasmaspiegel von Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fetus entscheidend ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung ausreicht, um das Risiko für den Fetus zu verringern. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor Beginn der Inotersen-Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inotersen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Wegen des potenziellen Teratogenitätsrisikos durch unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel sollte Inotersen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Inotersen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Inotersen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Inotersen/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Metaboliten von Inotersen in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tegsedi verzichtet werden soll/die Behandlung mit Tegsedi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Inotersen auf die menschliche Fertilität liegen keine Informationen vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Inotersen auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tegsedi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Inotersen waren Ereignisse im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle (50,9%). Andere am häufigsten berichtete Nebenwirkungen mit Inotersen waren Übelkeit (31,3%), Anämie (27,7%; redaktioneller Fehler: wahrer Wert liegt bei 13,4%, siehe Studienbericht [2]), Kopfschmerz (23,2%), Fieber (19,6%), peripheres Ödem (18,8%), Schüttelfrost (17,9%), Erbrechen (15,2%), Thrombozytopenie (13,4%) und verminderte Thrombozytenzahl (10,7%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 3-16) zeigt die Nebenwirkungen (UAWs) nach MedDRA-Systemorganklassen. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die UAWs nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen an erster Stelle stehen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich gilt für die Häufigkeitskategorien der einzelnen UAWs die folgende Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-16: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie Thrombozytenzahl vermindert	Eosinophilie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	
Gefäßerkrankungen		Orthostasesyndrom Hypotonie Hämatom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus Hautausschlag
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Glomerulonephritis Proteinurie Nierenversagen Akute Nierenschädigung Eingeschränkte Nierenfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Schüttelfrost Reaktionen an der Injektionsstelle peripheres Ödem	Grippeartige Erkrankung Periphere Schwellung Verfärbung an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Zu den am häufigsten beobachteten Ereignissen gehörten Ereignisse im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem, Juckreiz, Schwellung, Hautausschlag, Verhärtung, Blutergüsse und Blutungen). Diese Ereignisse sind in der Regel entweder selbstlimitierend oder lassen sich symptomatisch behandeln.

Thrombozytopenie

Inotersen ist mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl verbunden, was zu einer Thrombozytopenie führen kann. In der Phase-2/3-Studie NEURO-TTR wurde bei 54% der mit Inotersen behandelten Patienten und bei 13% der Placebo-Patienten eine Reduktion der Thrombozytenzahl unter den Normalwert ($140 \times 10^9/L$) beobachtet; bei 23% der mit Inotersen behandelten Patienten und 2% der Patienten, die Placebo erhielten, wurden Reduktionen auf Werte unter $100 \times 10^9/L$ beobachtet. Bei 10,7% der mit Inotersen behandelten Patienten wurden bestätigte Thrombozytenzahlen $< 75 \times 10^9/L$ beobachtet. Drei (3%) Patienten entwickelten Thrombozytenzahlen $< 25 \times 10^9/L$; bei einem dieser Patienten trat eine tödliche intrakranielle Blutung auf. Patienten sollten während der Behandlung mit Inotersen auf Thrombozytopenie überwacht werden.

Glomerulonephritis/Rückgang der Nierenfunktion

Patienten sollten während der Behandlung mit Inotersen auf Anzeichen einer erhöhten Proteinurie und einer Reduktion der eGFR überwacht werden.

Immunogenität

In der pivotalen Phase-2/3-Studie war bei 30,4% der mit Inotersen behandelten Patienten nach 15 Monaten Behandlung der Test für Anti-Drug-Antikörper positiv. Die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern gegen Inotersen war durch ein spätes Einsetzen (Einsetzen median nach > 200 Tagen) und einen niedrigen Titer (medianer Peak-Titer von 284 in der pivotalen Studie) gekennzeichnet. Bei Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern wurde keine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften (C_{max} , AUC oder Halbwertszeit) und die Wirksamkeit von Inotersen beobachtet, jedoch zeigten Patienten mit Anti-Drug-Antikörpern mehr Reaktionen an der Injektionsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten eine unterstützende medizinische Versorgung einschließlich einer Beratung durch medizinisches Fachpersonal und eine engmaschige Beobachtung des klinischen Status des Patienten gewährleistet sein.

Die Thrombozyten- und Nierenfunktionstests sollten regelmäßig überwacht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Inotersen (Tegsed[®]) wurden dem Anhang II der SmPC entnommen [1].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung: Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahrenen Arzt eingeleitet werden und unter dessen Aufsicht bleiben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur Risikominimierung wurden dem Anhang II der SmPC [1] bzw. dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [3, 4] entnommen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Tegsedi in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verbreitungsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tegsedi vermarktet wird, alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieftaschenformat) 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 und die Patienten daran zu erinnern:

- die Karte während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Behandlungsabbruch immer bei sich zu tragen;
- die Liste der Anzeichen und Symptome von Thrombozytopenie, Glomerulonephritis und okulärer Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu beachten, wobei darauf hinzuweisen ist, dass diese schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können; die Patienten sind anzuweisen, sich sofort an ihren Arzt zu wenden oder die Notaufnahme aufzusuchen, wenn solche Anzeichen und Symptome auftreten;
- alle Blut- oder Urintests nach Absprache mit dem Arzt durchführen zu lassen;
- bei jedem Arztbesuch eine Liste aller anderen von ihnen angewendeten/eingenommenen Arzneimittel mitzuführen.

Neben der Aufforderung, die Kontaktdaten des Arztes des Patienten einzutragen, und einer Aufforderung zur Meldung, sollte die Patientenkarte auch die folgenden an medizinisches Fachpersonal gerichteten Angaben enthalten:

- den Hinweis, dass der Patient Tegsedi anwendet, die Indikation und die wichtigsten Sicherheitsbedenken;
- den Hinweis, dass bei dem Patienten aufgrund des Risikos von Thrombozytopenie und Glomerulonephritis die Thrombozytenzahl mindestens alle 2 Wochen und der Protein-Kreatinin-Quotient im Urin sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate mindestens alle 3 Monate überwacht werden sollten;
- den Hinweis, dass bei einem Absinken der Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ die Tegsedi-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden soll und eine Corticosteroid-Therapie empfohlen wird;
- den Hinweis, dass bei einer bestätigten Glomerulonephritis die Tegsedi-Behandlung dauerhaft abgebrochen werden soll und eine frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Die folgende Tabelle 3-17 wurde dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [3, 4] entnommen, die Angaben beziehen sich dabei auf die tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Aktivitäten.

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen (RMM)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (PV-Aktivitäten)
Wichtige identifizierte Risiken		
Thrombozytopenie inklusive einer schwerwiegenden Blutung	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Die RMM sind in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 der SmPC adressiert.</p> <p>Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p> <p>Zusätzliche RMM: Patienten-Informationskarte</p>	<p>Routine-PV-Aktivitäten</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Thrombozytenzahl auf $< 25 \times 10^9/L$ mit oder ohne Ereignis einer Blutung • Schwerwiegende Ereignisse einer Blutung, die mit Tod oder Hospitalisierung assoziiert oder von lebensbedrohender Art sind • Verstärkte PV-Praktiken, die während des Sammelns, des Zusammentragens, der Bewertung und der Berichterstattung von mit einer Thrombozytopenie assoziierten Ereignissen implementiert werden <p>Aufnahme von Berichten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle mit einer Thrombozytopenie assoziierten Ereignisse werden aktiv nachverfolgt, um vollständige Daten für jeden Fall zu erhalten. <p>Gezielter Fragebogen für Berichte über unerwünschte Ereignisse nach Marktzulassung</p> <p>Beschleunigter / Regelmäßiger Bericht über die Unbedenklichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fälle einer Thrombozytopenie, die die Kriterien des AESI erfüllen, werden beschleunigt innerhalb von 15 Kalendertagen an die Zulassungsbehörden gemeldet. Mit einer Thrombozytopenie assoziierte Ereignisse werden vierteljährlich auf individueller und kumulativer Ebene überprüft, und zusammengefasste Sicherheitsdaten werden umfassend analysiert und laufend in regelmäßigen Berichten zur Nutzen-Risiko-Bewertung (<i>Periodic Benefit Risk Evaluation Reports</i>) diskutiert. <p>Zusätzliche PV-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtinterventionelle, multinationale Beobachtungs-Kohorten-Studie in Form eines Registers für Patienten, die Tegsedi zur Behandlung der hATTR mit Symptomen einer Polyneuropathie erhalten, um verringerte Thrombozytenzahlen prospektiv zu bewerten <p>Retrospektive Durchsicht der Unterlagen mit der spezifischen Zielsetzung, die Einhaltung und die Wirksamkeit des vorgeschlagenen Monitoring-Programms der Thrombozyten, der vorgeschlagenen</p>

		Trennpunkte, der Dosisanpassung und der Initiierung von Corticosteroiden auf die Regeneration der Thrombozyten zu evaluieren
Glomerulonephritis	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Die RMM sind in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 der SmPC adressiert.</p> <p>Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p> <p>Zusätzliche RMM: Patienten-Informationskarte</p>	<p>Routine-PV-Aktivitäten</p> <p>AESI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Ereignisse einer akuten Glomerulonephritis • Verstärkte PV-Praktiken, die während des Sammelns, des Zusammentragens, der Bewertung und der Berichterstattung von mit einer Glomerulonephritis assoziierten Ereignissen implementiert werden <p>Aufnahme von Berichten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle mit einer Glomerulonephritis assoziierten Ereignisse werden aktiv nachverfolgt, um vollständige Daten für jeden Fall zu erhalten. <p>Gezielter Fragebogen für Berichte über unerwünschte Ereignisse nach Marktzulassung (Quellen für spontane und organisierte Datensammlung), um Falldetails aller Berichte über eine Glomerulonephritis oder einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung zu erfragen</p> <p>Beschleunigter / Regelmäßiger Bericht über die Unbedenklichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle einer akuten Glomerulonephritis – assoziierte AESIs werden beschleunigt innerhalb von 15 Kalendertagen an die Zulassungsbehörden gemeldet. • Mit einer Glomerulonephritis assoziierte Ereignisse werden vierteljährlich auf individueller und kumulativer Ebene überprüft, und zusammengefasste Sicherheitsdaten werden umfassend analysiert und laufend in regelmäßigen Berichten zur Nutzen-Risiko-Bewertung (<i>Periodic Benefit Risk Evaluation Reports</i>) diskutiert. <p>Zusätzliche PV-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtinterventionelle, multinationale Beobachtungs-Kohorten-Studie in Form eines Registers für Patienten, die Tegsedi zur Behandlung der hATTR mit Symptomen einer Polyneuropathie erhalten, um eine akute Glomerulonephritis prospektiv zu bewerten
Wichtige potentielle Risiken		
Okulare Toxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Die RMM sind im Abschnitt 4.4 der SmPC adressiert.</p> <p>Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p> <p>Zusätzliche RMM: Patienten-Informationskarte</p>	<p>Routine-PV-Aktivitäten</p> <p>AESI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle schwerwiegenden okularen toxischen Ereignisse • Verstärkte PV-Praktiken, die während des Sammelns, des Zusammentragens, der Bewertung und der Berichterstattung von mit einer okularen Toxizität assoziierten Ereignissen implementiert werden <p>Aufnahme von Berichten unerwünschter Ereignisse:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Alle mit einer okularen Toxizität assoziierten Ereignisse werden aktiv nachverfolgt, um vollständige Daten für jeden Fall zu erhalten. <p>Gezielter Fragebogen für Berichte über unerwünschte Ereignisse nach Marktzulassung (Quellen für spontane und organisierte Datensammlung), um Falldetails aller Berichte über eine okulare Toxizität zu erfragen</p> <p>Beschleunigter / Regelmäßiger Bericht über die Unbedenklichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit einer okularen Toxizität assoziierte Ereignisse werden vierteljährlich auf individueller und kumulativer Ebene überprüft, und zusammengefasste Sicherheitsdaten werden umfassend analysiert und laufend in regelmäßigen Berichten zur Nutzen-Risiko-Bewertung (<i>Periodic Benefit Risk Evaluation Reports</i>) diskutiert. <p>Zusätzliche PV-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtinterventionelle, multinationale Beobachtungs-Kohorten-Studie in Form eines Registers für Patienten, die Tegsedi zur Behandlung der hATTR mit Symptomen einer Polyneuropathie erhalten, um das potentielle Risiko einer okularen Toxizität vollständig zu charakterisieren
Fehlende Informationen		
Gebrauch bei Schwangerschaft und während des Stillens	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Der Gebrauch bei Schwangerschaft und während des Stillens wird im Abschnitt 4.6 der SmPC diskutiert.</p> <p>Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p>	<p>Routine-PV-Aktivitäten für das Sammeln aller Berichte einer Schwangerschaft in Patienten, die Tegsedi während der Schwangerschaft einnehmen</p> <p>Überprüfung im Rahmen von Routineprogrammen zur Signalerkennung</p> <p>Zusammengefasste Sicherheitsdaten werden analysiert und laufend in regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (<i>Periodic Safety Update Reports</i>) diskutiert.</p> <p>Beschleunigte Berichterstattung aller größeren Geburtsfehler</p> <p>Routine-PV-Aktivitäten, um das Risiko in gestillten Säuglingen zu charakterisieren</p>
Gebrauch bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Der Gebrauch bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion wird in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der SmPC diskutiert.</p> <p>Arzneimittel nur auf Verschreibung.</p>	Routine-PV-Aktivitäten
Gebrauch bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion	<p>Routine-RMM</p> <p>SmPC – Der Gebrauch bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wird in den</p>	Routine-PV-Aktivitäten

	Abschnitten 4.2, 4.3 und 5.2 der SmPC diskutiert. Arzneimittel nur auf Verschreibung.	
Gebrauch bei Patienten mit einer vorhergegangenen oder geplanten Lebertransplantation	Routine-RMM SmPC – Der Gebrauch bei Patienten mit einer vorhergegangenen oder geplanten Lebertransplantation wird im Abschnitt 4.2 der SmPC diskutiert. Arzneimittel nur auf Verschreibung.	Routine-PV-Aktivitäten
Gebrauch bei Patienten mit einer NYHA-Klassifizierung 3 oder 4 eines Herzversagens	Keine.	Routine-PV-Aktivitäten
Erweiterte Langzeitsicherheit	Keine.	Routine-PV-Aktivitäten Zusätzliche PV-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Eine nichtinterventionelle, multinationale Beobachtungs-Kohorten-Studie in Form eines Registers für Patienten, die Tegsedi zur Behandlung der hATTR mit Symptomen einer Polyneuropathie erhalten, um fehlende Informationen über die erweiterte Langzeittherapie mit Tegsedi zu erhalten
Karzinogenität in Ratten	Keine.	Keine.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine weiteren, über die in Abschnitt 3.4.1 hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Informationen entstammen der SmPC [1] und dem von der EMA bzw. der Europäischen Kommission genehmigten Risk-Management-Plan [3, 4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. Ionis Pharmaceuticals, Inc. (2017): ISIS420915 (Inotersen) Clinical Study Report. A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTR Study). [VERTRAULICH].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi. [Zugriff: 07.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004782/WC500253277.pdf.
4. Ionis Pharmaceuticals, Inc (2018): EU Risk Management Plan For Tegsedi (Inotersen). [VERTRAULICH].