

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Patisiran (ONPATTRO®)*

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des  
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> )
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
kg	Kilogramm
l	Liter
mBMI	<i>Modified Body Mass Index</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
OD	<i>Orphan Drug</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure ( <i>Ribonucleic Acid</i> )
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
R-ODS	<i>Rash-Built Overall Disability Score</i>
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	Kleine interferierende Ribonukleinsäure ( <i>Small Interfering RNA</i> )
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Maximilianstraße 35a 80539 München Deutschland

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

<b>Name:</b>	Dr. Bettina Baumann
<b>Position:</b>	Associate Director Market Access & Policy – EU/Canada/MEA
<b>Adresse:</b>	Alnylam Switzerland GmbH Grafenauweg 4-10 6300 Zug Schweiz
<b>Telefon:</b>	+41 79 330 59 62
<b>Fax:</b>	+41 41 560 81 66
<b>E-Mail:</b>	bbaumann@alnylam.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alnylam Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Strawinskylaan 3061 1077ZX Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Patisiran
<b>Handelsname:</b>	ONPATTRO®
<b>ATC-Code:</b>	N07XX12 <sup>a</sup>
<p>a: Der ATC-Code von Patisiran wird voraussichtlich 2019 implementiert.          ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code</p>	

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

Der Wirkmechanismus von Patisiran basiert auf Ribonukleinsäuren (RNA)-Interferenz. Dies ist ein in eukaryotischen Zellen natürlicher Mechanismus zur Regulation der Synthese bestimmter Zielproteine, bei dem sequenzspezifisch die Expression von Genen posttranskriptional inhibiert wird.

Bei Patisiran dient die RNA-Interferenz als innovativer therapeutischer Wirkansatz zum gezielten Abbau der mRNA des Transthyretin-Gens, wodurch die Bildung des Proteins inhibiert wird. Patisiran enthält synthetische doppelsträngige siRNA, die homolog zu einer konservierten Region des Transthyretin-Gens ist, sodass gezielt die Proteinexpression von Wildtyp-Transkripten und Transkripten der mutierten Formen des Transthyretin-Gens inhibiert wird. Die siRNA von Patisiran ist in eine Lipid-Nanopartikel-Formulierung eingebunden. Diese dient dem gezielten Transport zu und der aktiven Aufnahme in die Zielzellen. Gleichzeitig schützt die Formulierung den Wirkstoff vor dem Abbau. Patisiran ist der erste zugelassene siRNA-basierte Wirkstoff in Deutschland.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
ONPATTRO <sup>®</sup> wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	27.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nicht zutreffend <sup>b</sup>	Nicht zutreffend <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Patisiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Patisiran ist, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen des Wirkstoffes durch die Zulassung vom 27.08.2018 als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Der OD-Status von Patisiran wurde während des Zulassungsprozesses von Patisiran bestätigt. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Patisiran keine zVT bestimmt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran basiert auf der pivotalen Phase III-Zulassungsstudie ALN-TTR02-004 (APOLLO). Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der erwachsene hATTR Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie entweder mit Patisiran und einer symptombezogenen, supportiven Therapie im Interventionsarm oder mit Placebo in Kombination mit einer symptombezogenen, supportiven Therapie im Kontrollarm behandelt worden sind.

Zur Bewertung wurden unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- Morbidität
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7
  - Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7
  - Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI
  - Veränderung der körperlichen Funktionalität gemessen anhand des T10MWT
  - Veränderung der autonomen Symptomatik gemessen anhand des COMPASS-31
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
  - Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung
  - Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN
  - Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS
- Nebenwirkungen
  - Auftreten von UE
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch bzw. zum Widerruf der Einwilligungserklärung führten
  - Auftreten von UE, die zum Tod führten
  - Veränderung des Auftretens von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten gemessen anhand der C-SSRS (ergänzend im Nutzendossier dargestellt, nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen).

Die Endpunktergebnisse sind in Tabelle 1-8: zusammengefasst dargestellt und begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie) <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Endpunkte wurden im Rahmen dieser Nutzendimension nicht explizit erhoben, Todesfälle werden unter der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.		
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des mNIS+7</b>		
mNIS+7 <b>Gesamt-Score</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -33,99 [-39,86; -28,13]; p = 9,26 x 10 <sup>-24</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,71 [-2,07; -1,34]	Erheblicher Zusatznutzen
mNIS+7 <i>Weakness</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -17,87 [-22,32; -13,43]; p = 1,404 x 10 <sup>-13</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,20 [-1,54; -0,85]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie) <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
mNIS+7 <i>Reflexes</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,08 [-2,00; -0,17]; p = 0,02074 Standardisierte mittlere Differenz: -0,35 [-0,67; -0,02]	
mNIS+7 <i>Quantative Sensory Testing</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -13,05 [-16,33; -9,77]; p = 2,335 x 10 <sup>-13</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,16 [-1,50; -0,82]	
mNIS+7 <i>Nerve Conduction Studies Σ5</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,04 [-1,35; -0,74]; p = 2,333 x 10 <sup>-10</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,01 [-1,34; -0,67]	
mNIS+7 Lageabhängiger Blutdruck	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,28 [-0,47; -0,10]; p = 3,394 x 10 <sup>-3</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,45 [-0,78; -0,13]	
mNIS+7 <i>Weakness</i> - <i>Lower Limbs</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -9,32 [-11,76; -6,87]; p = 1,786 10 <sup>-12</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,13 [-1,47; -0,78] <sup>a</sup>	
mNIS+7 <i>Weakness</i> - <i>Upper Limbs/Cranial Nerves</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -8,41 [-11,01; -5,81]; p = 1,126 10 <sup>-9</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,96 [-1,29; -0,62]	
<b>Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik gemessen anhand des NIS+7</b>		
NIS+7 <b>Gesamt-Score</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -24,14 [-29,30; -18,98]; p = 3,493 x 10 <sup>-17</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,35 [-1,69; -1,02]	Erheblicher Zusatznutzen
NIS+7 <i>Weakness</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -17,63 [-21,95; -13,31]; p = 6,637 10 <sup>-14</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,18 [-1,50; -0,85]	
NIS+7 <i>Reflexes</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,21 [-2,09; -0,32]; p = 7,955 x 10 <sup>-3</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,39 [-0,69; -0,08]	
NIS+7 <i>Sensation</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -3,96 [-5,39; -2,53]; p = 1,277 x 10 <sup>-7</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,80 [-1,11; -0,48]	
NIS+7 <i>Nerve Conduction Studies Σ5</i>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,74 [-1,24; -0,25]; p = 3,604 x 10 <sup>-3</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,43 [-0,74; -0,12]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)</b>	<b>Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
NIS+7 Vibrationsdetektionsschwelle	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,06 [-0,27; 0,15]; p = 0,5666 Standardisierte mittlere Differenz: -0,08 [-0,40; 0,23]	
NIS+7 Herzfrequenz bei tiefer Atmung	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,07 [-0,32; 0,19]; p = 0,5956 Standardisierte mittlere Differenz: -0,11 [-0,56; 0,33]	
<b>Veränderung des Ernährungszustandes gemessen anhand des mBMI</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : 115,7 [82,4; 149,0]; p = 8,832 x 10 <sup>-11</sup> Standardisierte mittlere Differenz: 1,06 [0,72; 1,40]	Erheblicher Zusatznutzen
<b>Veränderung der körperlichen Funktionalität anhand des T10MWT</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : 0,311 [0,230; 0,393]; p = 1,875 x 10 <sup>-12</sup> Standardisierte mittlere Differenz: 1,12 [0,78; 1,45]	Erheblicher Zusatznutzen
<b>Veränderung der autonomen Funktionsbeeinträchtigung gemessen anhand des COMPASS-31</b>		
COMPASS-31 <b>Gesamt-Score</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -7,53 [-11,89; -3,16]; p = 0,0008 Standardisierte mittlere Differenz: -0,51 [-0,83; -0,18]	
COMPASS-31 - Orthostatische Intoleranz	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -5,58 [-8,51; -2,64]; p = 2,367 x 10 <sup>-4</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,56 [-0,88; -0,24]	
COMPASS-31 - Vasomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,40 [-0,86; 0,07]; p = 0,09386 Standardisierte mittlere Differenz: -0,25 [-0,57; 0,07]	
COMPASS-31 - Sekretomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,40 [-1,40; 0,59]; p = 0,4430 Standardisierte mittlere Differenz: -0,12 [-0,44; 0,20]	Beträchtlicher Zusatznutzen
COMPASS-31 - Gastrointestinale Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,03 [-2,11; -0,04]; p = 0,0450 Standardisierte mittlere Differenz: -0,28 [-0,60; 0,04]	
COMPASS-31 - Funktion der Blase	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,25 [-0,88; 0,38]; p = 0,4392 Standardisierte mittlere Differenz: -0,12 [-0,43; 0,20]	
COMPASS-31 - Pupillomotorische Funktion	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -0,24 [-0,54; 0,06]; p = 0,1185 Standardisierte mittlere Differenz: -0,23 [-0,55; 0,09]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie) <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : 9,5 [4,3; 14,8]; p = 0,0004 Standardisierte mittlere Differenz: 0,53 [0,21;0,85]	Erheblicher Zusatznutzen
<b>Veränderung der Mobilität der Studienteilnehmer bewertet anhand der FAP-Klassifizierung</b>		
Verbesserung vs. Stabilisierung/Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR: 5,941 [0,324; 108,859]; p = 0,2406 RR: 5,758. [0,323; 102,794]; p = n. e. ARD: 4,9 [-17,7; 27,6]; p = 0,6707	Erheblicher Zusatznutzen
Verbesserung/Stabilisierung vs. Verschlechterung des FAP-Stadiums	OR: 5,0 [2,7; 9,3]; p = 9,498 x 10 <sup>-8</sup> RR: 1,8 [1,4; 2,4]; p = 9,303 x 10 <sup>-6</sup> ARD: 35,8 [23,0;48,7]; p = 4,581 x 10 <sup>-8</sup>	
<b>Veränderung der kardialen Symptomatik gemessen anhand der NT-proBNP-Serumkonzentration</b>	Verhältnis des adjustierten <i>Fold-Change</i> [Patisiran vs. Placebo]: 0,47 [0,39; 0,56]; p = 7,314 x 10 <sup>-14</sup>	Beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk QoL-DN</b>		
Norfolk QoL-DN <b>Gesamt-Score</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -21,1 [-27,2; -15,0]; p = 1,103 x 10 <sup>-10</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,05 [-1,39; -0,70]	Erheblicher Zusatznutzen
Norfolk QoL-DN - Symptome	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -2,96 [-4,49; -1,42]; p = 1,933 x 10 <sup>-4</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,60 [-0,93; -0,26]	
Norfolk QoL-DN - Physische Funktionen/ Funktionen der großen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -10,23 [-13,67; -6,39]; p = 1,93 x 10 <sup>-8</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,90 [-1,24; -0,56]	
Norfolk QoL-DN - Funktionen der kleinen Nervenfasern	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,96 [-3,13; 0-0,79]; p = 1,103 x 10 <sup>-3</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,52 [-0,85; -0,18]	
Norfolk QoL-DN - Autonome Funktionen	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -1,12 [-1,79; -0,46]; p = 1,025 x 10 <sup>-3</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -0,52 [-0,85; -0,18]	
Norfolk QoL-DN - Alltagsaktivitäten	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : -4,71 [-5,97; -3,45]; p = 4,178 x 10 <sup>-12</sup> Standardisierte mittlere Differenz: -1,13 [-1,48; -0,78]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte APOLLO (ALN-TTR02-004)	Ergebnis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Patisiran vs. Kontrolltherapie) <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des Invaliditätsgrades gemessen anhand des R-ODS</b>	Mittlere Veränderungsdifferenz zur <i>Baseline</i> : 9,0 [7,0; 10,9]; p = 4,066 x 10 <sup>-16</sup> Standardisierte mittlere Differenz: 1,31 [0,97; 1,65]	Erheblicher Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Auftreten von unerwünschten Ereignissen</b>		
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE	OR: 0,7627 [0,1445; 4,0251]; p = 0,7496 RR: 0,9920 [0,9461; 1,0400]; p = 0,7387 ARD: -0,008 [-0,054; 0,038]; p = 0,7389	Kein Schaden
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit SUE	OR: 0,8524 [0,4844; 1,5001]; p = 0,5798 RR: 0,9063 [0,6417; 1,2800]; p = 0,5764 ARD: -0,038 [-0,172; 0,096]; p = 0,5816	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Therapieabbruch führten	OR: 0,2979 [0,1105; 0,8030]; p = 0,0167 RR: 0,3311 [0,1337; 0,8198]; p = 0,0169 ARD: -0,096 [-0,181; -0,010]; p = 0,0281	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Widerrufen der Einwilligung führten	OR: 0,3751 [0,1345; 1,0459]; p = 0,0619 RR: 0,4047 [0,1567; 1,0448]; p = 0,0616 ARD: -0,070 [-0,149; 0,010]; p = 0,0862	
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod führten <sup>b</sup>	OR: 0,5875 [0,1903; 1,8134]; p = 0,3550 RR: 0,6070 [0,2113; 1,7434]; p = 0,3537 ARD: -0,031 [-0,100; 0,038]; p = 0,3840	
<p>a: Zur Methodik der Berechnungen siehe Modul 4.</p> <p>b: Insgesamt verstarben im Interventionsarm sieben von 148 Studienteilnehmern (4,1 %), im Kontrollarm verstarben sechs von 77 Studienteilnehmern (7,8 %).</p> <p>ARD: Absolute Risikoreduktion (<i>Absolute Risk Difference</i>); COMPASS-31: <i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); KI: Konfidenzintervall; mBMI: modifizierter <i>Body-Mass-Index</i>; mNIS: modifizierter NIS; NIS: <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk QoL-DN: <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; OR: <i>Odds Ratio</i>; R-ODS: <i>Rash-Built Overall Disability Score</i>; T10MWT: <i>Timed 10-Meter Walk Test</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schweres UE</p>		

Subgruppenanalysen zeigten, dass der von Patisiran ausgehende Behandlungseffekt über die untersuchten Subgruppen hinweg mit dem Effekt der gesamten Studienpopulation konsistent war.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose.		

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

Der medizinische Nutzen sowie Zusatznutzen von Patisiran gilt durch die Zulassung des Arzneimittels, die am 27.08.2017 von der EU Kommission vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran quantifiziert werden.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Patisiran wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden keine Daten erhoben.

Die Behandlung mit Patisiran zeigte in der APOLLO-Studie im Vergleich zur Kontrolltherapie eindeutig eine überzeugend bessere Wirksamkeit hinsichtlich

- des Aufhaltens des kontinuierlichen sowie raschen Krankheitsverlaufes,
- der Stabilisierung bzw. Linderung der krankheitsbedingten, oftmals massiv belastenden Symptomatik und
- des Erhaltes bzw. der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Diese Aspekte gelten als maßgebliche Ziele bei der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose.

Durch die Studienergebnisse wurden für alle symptombezogenen Morbiditätsendpunkte durchgehend signifikante sowie klinisch bedeutsame Vorteile der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie aufgezeigt (Tabelle 1-8). Es wurde dabei klar belegt, dass die krankheitsbedingte Symptomatik der Patienten durch die Behandlung mit Patisiran, im Gegensatz zur Kontrolltherapie, effektiv stabilisiert und entgegen des exponentiell progredienten Charakters der Erkrankung mehrheitlich sogar verbessert wurde. Dies gilt insbesondere für die über den primären Endpunkt der APOLLO-Studie erhobene sensomotorische Polyneuropathie (Veränderung des mNIS+7 Gesamt-Score  $< 0$  Punkte: 56,1 % vs. 3,9%; OR: 39,9 (95 %-KI: 11,0; 144,4);  $p = 1,823 \times 10^{-15}$ ).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Morbidität konnten zudem bezüglich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Patisiran-Behandlung belegt werden. Unter anderem wurde dies durch die signifikanten und klinisch bedeutsamen R-ODS-Ergebnisse bekräftigt. Die Ergebnisse der R-ODS zeigten, dass die Autonomie der Studienteilnehmer durch die Behandlung mit Patisiran erhalten blieb. Zusammenfassend belegen die Studiendaten eindeutig, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die sich für die Studienteilnehmer im Kontrollarm spürbar verschlechtert hat, durch die Behandlung mit Patisiran effektiv erhalten und oftmals sogar verbessert werden konnte. Lediglich 10,4 % der Studienteilnehmer des Kontrollarms berichteten nach 18 Monaten Behandlung eine Verbesserung ihrer Lebensqualität (Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamt-Scores  $< 0$  Punkte: 10,4 % 51,4 %), hingegen war eine Lebensqualitätsverbesserung für mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer, die mit Patisiran behandelt wurden, nachweisbar (51,4 %; OR: 10,0 (95 %-KI: 4,4; 22,5);  $p = 1,949 \times 10^{-10}$ ). Dies ist unter Berücksichtigung des kontinuierlich progredienten und letztendlich fatalen Krankheitsverlaufes der hATTR-Amyloidose von enormer Bedeutung für die Patienten.

Es konnte somit konsistent und endpunktübergreifend gezeigt werden, dass trotz des rasch fortschreitenden Charakters der hATTR-Amyloidose die systemisch-multifaktorielle Symptomatik und die daraus entstehenden Lebensqualitätseinbußen der Patienten im Gegensatz zur Vergleichstherapie durch die Behandlung mit Patisiran effektiv stabilisiert und überwiegend sogar verbessert wurden. Dies entspricht einer nachhaltigen und im Vergleich zur Kontrolltherapie zuvor nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Patisiran.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* konnte kein zusätzlicher Schaden durch die Behandlung mit Patisiran festgestellt werden. Dies wurde auch in Bezug auf Therapie-assoziiertes suizidales Verhalten bestätigt. Somit ergab sich kein Hinweis darauf, dass die effektiv wirkende Patisiran-Behandlung zu einem zusätzlichen Schaden gegenüber der Placebo-basierten Kontrolltherapie führt. Es zeigte sich sogar, dass das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen für Studienteilnehmer unter der Patisiran-Behandlung deutlich geringer war als bei Behandlung mit Placebo.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund des progredienten sowie fatalen Charakters der hATTR-Amyloidose sind maßgebliche Ziele bei der Behandlung betroffener Patienten das Aufhalten der Symptomverschlechterung, die Reduktion der Krankheitssymptomatik, die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Erhalt der Eigenständigkeit und der körperlichen Mobilität sowie der Lebensqualität und die Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen. Diese Therapieziele konnten, wie die Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte der APOLLO-Studie klar und übereinstimmend belegt, durch die Behandlung mit Patisiran effektiv erreicht werden.

Unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell limitierten therapeutischen Optionen lässt sich in Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit dem nebenwirkungsarmen Wirksamkeitsprofil für die **Behandlung von erwachsenen hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2** mit **Patisiran** folglich ein **erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

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

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

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

Patisiran wird gemäß den Angaben der Fachinformation zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet. Die Zielpopulation von Patisiran umfasst daher erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten der Stadien 1 oder 2. Die Behandlung mit Patisiran ist auch bei hATTR-Amyloidosepatienten angezeigt, die neben einer krankheitsbedingten Polyneuropathie eine kardiale Beteiligung der Erkrankung aufweisen.

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

Die hATTR-Amyloidose ist eine seltene, aggressive und letztendlich tödlich verlaufende Erkrankung, die durch ihren kontinuierlich fortschreitenden Krankheitsverlauf mit einer sehr belastenden Symptomatik und massiven Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Bei der Erkrankung lagert sich fehlgefaltetes Transthyretin-Protein in den peripheren Nerven, in Muskeln, im Gastrointestinaltrakt sowie im Herz ab, wodurch die Erkrankung multisystemisch zu neurologischen, sensorischen, autonomen, gastrointestinalen sowie kardiologischen Beschwerdebildern führt. Der exponentiell fortschreitende Charakter der Erkrankung bedingt, dass die ehemals asymptomatischen Patienten einen rapiden Krankheitsverlauf erfahren, der sie massiv in ihrer Mobilität sowie ihrer Autonomie einschränkt, wodurch sie in Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt sind. In der Regel versterben die betroffenen Patienten symptombedingt innerhalb von etwa drei bis fünf Jahren nach Diagnosestellung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Berücksichtigung des schwerwiegenden multifaktoriellen Krankheitsbildes sind die effektive Symptomkontrolle (insbesondere jene der krankheitsbedingten Polyneuropathie), der Erhalt der Lebensqualität sowie das Aufhalten der kontinuierlichen Progredienz der hATTR-Amyloidose, bestenfalls einhergehend mit einer Normalisierung der krankheitsbedingten Symptome bei gleichzeitig geringen therapieassoziierten Nebenwirkungen, priorisierte Ziele bei der Behandlung. Trotz der Behandlungsnotwendigkeit bei symptomatischen Patienten sind Optionen zur gezielten und kausalen Behandlung der hATTR-Amyloidose aktuell limitiert. Derzeit fehlen medikamentöse Therapieoptionen zur kausalen Behandlung der Erkrankung. Dies gilt auch für Patienten, die vorbehandelt sind oder neben der krankheitsbedingten Polyneuropathie auch eine kardiale Krankheitsmanifestation aufweisen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	110 (40 bis 240)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin- Amyloidose		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Erheblich	110 (40 bis 240)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	344.018,51 €- 515.495,44 €	13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Die Kosten werden entsprechend des körpergewichtabhängigen Verbrauches des Arzneimittels gemäß den Angaben der Fachinformation von Patisiran und der durch die Spanne der hergeleiteten Zielpopulation von Patisiran mit Minimal- und Maximalwert angegeben.  
c: Die GKV-Zielpopulation von Patisiran wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst eine Spanne von 40 bis 240 Patienten (Mittelwert: 110 Patienten).  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Gesamte Zielpopulation	344.018,51 €- 515.495,44 €	13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Kosten werden entsprechend des körpergewichtsabhängigen Verbrauches des Arzneimittels gemäß den Angaben der Fachinformation von Patisiran und der durch die Spanne der hergeleiteten Zielpopulation von Patisiran mit Minimal- und Maximalwert angegeben.

c: Die GKV-Zielpopulation von Patisiran wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst eine Spanne von 40 bis 240 Patienten (Mittelwert: 110 Patienten).

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Amyloidose erfahren ist.

### Dosierung

Die empfohlene Patisiran-Dosis beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht und wird mittels intravenöser Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht.

Die Dosierung basiert auf dem aktuellen Körpergewicht. Bei Patienten, die  $\geq 100$  kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg.

### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte Patisiran so bald wie möglich verabreicht werden.

- Wenn Patisiran innerhalb von drei Tagen nach der versäumten Dosis verabreicht wird, sollte die Dosisgabe gemäß dem ursprünglichen Schema des Patienten fortgesetzt werden.
- Wenn Patisiran mehr als drei Tage nach der versäumten Dosis verabreicht wird, sollte die Dosisgabe alle drei Wochen nach diesem Zeitpunkt fortgesetzt werden.

### Erforderliche Prämedikation

Alle Patienten sollen vor der Patisiran-Infusion eine Prämedikation zur Senkung des Risikos von Infusions-bedingten Reaktionen (IRR) erhalten. Jedes der folgenden Arzneimittel sollte daher am Behandlungstag mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn verabreicht werden:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)

- Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patisiran wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen nicht angewendet werden, außer der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko.

#### *Lebertransplantation*

Der Wirkstoff wurde bei Patienten mit vorheriger Lebertransplantation nicht untersucht; Dosisanpassungen werden jedoch nicht als notwendig erachtet.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patisiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei diesen nicht verwendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko.

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von  $< 18$  Jahren liegen keine Daten vor.

### Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Patisiran genannten sonstigen Bestandteile.

### Wichtige potenzielle Risiken sind:

- IRR
- Vitamin-A-Mangel

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Patisiran durch Inhibitoren oder Induktoren von Zytochrom-P450-Enzymen beeinträchtigt wird oder Arzneimittel-Wechselwirkungen verursacht, mit Ausnahme der induktions- und zeitabhängigen Inhibition von CYP2B6 *in vitro*.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Patisiran zu entnehmen.