

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patisiran (ONPATTRO®)

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

Modul 3 A

*ONPATTRO® wird zur Behandlung der hereditären
Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose)
bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie
der Stadien 1 oder 2 angewendet*

**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	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	86
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung.....	15
Tabelle 3-2: Einteilung der hATTR-Amyloidose-bedingten Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung.....	16
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Inzidenz der Personen in Deutschland mit diagnostizierter <i>hereditärer Amyloidose</i> (ICD-10-GM: E85.0, E85.1 und E85.2) als Grunderkrankung zum aktuellsten verfügbaren Bezugsjahr (2016).....	32
Tabelle 3-4: Hochrechnung der Prävalenz der Personen in Deutschland mit der Diagnose <i>hereditäre Amyloidose</i> (ICD-10-GM: E85.0, E85.1 und E85.2) als Grunderkrankung im Jahr 2016 auf Basis des Beobachtungszeitraumes von 2014-2016.....	34
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz von Patienten mit diagnostizierter <i>hereditärer Amyloidose</i> in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	36
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	38
Tabelle 3-7: Hochrechnung der Anzahl an Personen mit Diagnose hATTR-Amyloidose in Deutschland im Jahr 2016.....	42
Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen hATTR-Amyloidosepatienten, für die eine Behandlung mit Patisiran indiziert ist, in Deutschland im Jahr 2016.....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	58
Tabelle 3-13: Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels.....	60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-15: Berücksichtigte gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Patisiran.....	62
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten pro Patient von Patisiran für die GKV pro Zyklus und pro Jahr.....	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Patisiran gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	66

Tabelle 3-19: 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).....	70
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73
Tabelle 3-21: Patisiran-Jahrestherapiekosten für die GKV nach Zulassung des Arzneimittels unter Berücksichtigung voraussichtlicher Marktanteile.....	76
Tabelle 3-22: <i>Risk-Management-Plan</i>	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose.....	17
Abbildung 3-2: Übersicht des strategischen Vorgehens zur Herleitung der Zielpopulation von Patisiran sowie der GKV-Zielpopulation von Patisiran.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTReuNET	Europäisches Netzwerk für hATTR-Amyloidose-bedingte Polyneuropathie
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
COMPASS	<i>Composite Autonomic Symptom Scores</i>
d. h.	Das heißt
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (<i>Familial Amyloidotic Cardiomyopathy</i>)
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
FAPWTR	<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
IE	Internationale Einheiten
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (<i>Infusion Related Reactions</i>)
kg	Kilogramm
l	Liter
m ²	Quadratmeter
mBMI	Modifizierter <i>Body Mass Index</i>
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
Min	Minute
mm	Millimeter
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>

Abkürzung	Bedeutung
Norfolk QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OD	<i>Orphan Drug</i>
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PST	<i>Presymptomatic Testing</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribunucleic Acid</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin
u. a.	Unter anderem
V30M	Mutiertes Transthyrethin-Protein, bei dem statt der Aminosäure Valin an Position 30 die Aminosäure Methionin eingebaut ist
V122I	Mutiertes Transthyrethin-Protein, bei dem statt der Aminosäure Valin an Position 122 die Aminosäure Isoleucin eingebaut ist
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Patisiran (Handelsname: ONPATTRO®) wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1].

Bei Patisiran handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) [2, 3].

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung 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). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie [4].

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).

Patisiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [4]. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Patisiran keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.04.2018 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-012) [5].

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.

Patisiran ist entsprechend Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens [2]. Bei diesen Arzneimitteln gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [4]. Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Patisiran keine zVT bestimmt.

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.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation von Patisiran wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1]

Für Patisiran wurde vom Komitee für *Orphan Drug* Arzneimittel (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) am 03.05.2017 der OD-Status bestätigt, welcher auf der Homepage der EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/04/WC_500105397.pdf) dokumentiert und abrufbar ist (EU/3/11/857) [2]. Der OD-Status von Patisiran wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA am 26.07.2018 erneut bestätigt [3].

Des Weiteren liegt die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs dem Dossier bei [5].

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. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATPRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (EU/3/11/857). 3. Mai 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation - ONPATPRO (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA); Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10). 30. Juli 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-012: Patisiran zur Behandlung der hATTR Amyloidose. 2018.

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.

3.2.1.1 Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ist eine sehr seltene, progrediente und lebensbedrohliche Erkrankung [1-3]. Ursache für die Entstehung der Erkrankung sind Mutationen im Transthyretin (TTR)-Gen, die zu Aminosäuresubstitutionen und somit zu Fehlfaltungen des bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegenden Proteins führen [4, 5]. Hierdurch wird die Stabilität des Tetramers vermindert, was die Entstehung von Amyloidfibrillen begünstigt. Da die Erkrankung autosomal dominant vererbt wird, haben die Nachkommen von erkrankten Patienten ein hohes Risiko, Mutationsträger zu sein und ebenfalls an einer hATTR-Amyloidose zu erkranken. Obwohl durch den autosomal dominanten Erbgang des Merkmals beide Geschlechter von der Erkrankung betroffen sein können, sind Männer etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis 3:1) [3, 6]. In Europa wird die Prävalenz der Erkrankung auf weniger als einen Erkrankungsfall pro 100.000 Einwohnern geschätzt, wobei in endemischen Regionen wie Portugal oder Schweden die Prävalenz höher ist und bis zu einen Erkrankungsfall pro 10.000 Einwohnern betragen kann [3, 7, 8]. Deutschland zählt zu den nicht-endemischen Regionen der Erkrankung [7].

Transthyretin, auch bekannt als Präalbumin, wird hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber synthetisiert, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch vom *Plexus Choroideus*, der Retina und dem Pankreas gebildet wird [9]. Die physiologische Funktion des homotetrameren Transthyretins ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich auch im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter von Thyroxin und Retinol*) [9].

Schon einzelne Punktmutationen im Transthyretin-Gen können zu Veränderungen der Aminosäuresequenz führen. Diese Aminosäuresubstitutionen führen zu Fehlfaltungen, welche zur Dissoziation der Transthyretin-Homotetramere in Dimere und Monomere und zur Bildung von Amyloidfibrillen durch die Assemblierung der fehlgefalteten Monomere führen [10, 11]. Diese können sich in peripheren Nerven, in den Muskeln, im Gastrointestinaltrakt, im Herzgewebe und anderen Organen ablagern [3, 4]. Durch die Amyloid-Ablagerungen in diversen Geweben und Organen ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung und kann mit vielfältigen Symptomen behaftet sein [3, 8].

Da die hATTR-Amyloidose eine vererbte Erkrankung ist, wird bei den betroffenen Patienten bereits ab Geburt fehlgefaltetes Transthyretin gebildet. Dennoch weisen die Patienten mit entsprechenden Protein-Fehlfaltungen zumeist erst im Erwachsenenalter Amyloid-Ablagerungen auf, sodass die Merkmale der Erkrankung in der Regel nur bei Erwachsenen wahrnehmbar sind [3, 12]. Die hATTR-Amyloidose ist eine fortschreitende Erkrankung und führt durchschnittlich innerhalb von etwa 4,7 Jahren nach Diagnosestellung zum Tode der Patienten [6, 13]. Die Überlebenszeit der Patienten kann hierbei aber durch geno- und phänotypische sowie durch weitere Faktoren variieren, sodass beispielsweise das mediane Überleben bei Patienten mit kardialer Beteiligung lediglich 3,4 Jahre beträgt (siehe auch Abschnitt 3.2.1.4) [6, 14, 15].

Insgesamt sind mehr als 100 verschiedene Mutationen bekannt, die zu Fehlfaltungen des Transthyretin-Proteins führen können [3]. Die Verteilung der Transthyretin-Genotypen ist sehr heterogen. Bei der am häufigsten vorkommenden Mutation wird die Aminosäure Valin an Position 30 durch die Aminosäure Methionin im Protein substituiert (V30M-Mutation). Die V30M-Mutation ist bei etwa 50 % aller hATTR-Amyloidosepatienten weltweit zu detektieren und besonders bei Familien mit portugiesischer, schwedischer, japanischer oder brasilianischer Abstammung prävalent [7]. So weisen fast alle hATTR-Amyloidosepatienten im endemischen Portugal eine V30M-Mutation des Proteins auf (ca. 97 %) [16]. Im nicht-endemischen Frankreich hingegen haben nur etwa die Hälfte der betroffenen Patienten mit hATTR-Amyloidose eine V30M-Mutation des Transthyretins [16]. Auch in Deutschland sind etwa die Hälfte der Erkrankungsfälle (40-60 %) auf die V30M-Mutation zurückzuführen [7]. Im Vergleich hierzu ist die Mutation V122I, bei der im Transthyretin an Position 122 anstatt des Valins ein Isoleucin eingebaut ist, besonders prävalent bei Menschen mit afro-amerikanischer Abstammung und ist bei fast der Hälfte der amerikanischen Patienten vorzufinden (47 %) [8, 16, 17].

3.2.1.2 Symptomatik der hATTR-Amyloidose

Aufgrund der Akkumulation von Amyloid als Folge der Transthyretin-Fehlfaltungen treten Symptome auf, die vom Mutationsgenotyp und vom Stadium der Erkrankung abhängen, sowie patientenindividuell variieren und in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können [3, 18]. Im Allgemeinen treten die Symptome der Erkrankung im Alter zwischen 30 und 60 Jahren auf [3, 19]. Dennoch existiert eine bimodale Verteilung bezüglich des Alters, an dem die krankheitsbedingten Beschwerden zum ersten Mal wahrnehmbar sind: Bei einigen Patienten setzt die Symptomatik bereits in früheren Lebensjahren ein („*early onset*“, < 50 Jahre) und weist eine vergleichsweise langsame Progredienz auf, bei anderen wiederum macht sich die Erkrankung mit vergleichsweise rascher Progredienz erst im fortgeschrittenen Alter bemerkbar („*late onset*“, > 50 Jahre) [2, 20]. Letztendlich führen oftmals Infektionen, Herzversagen oder Multiorganversagen, meist in Kombination mit autonomer Dysregulation, sensomotorischer Polyneuropathie und starkem Muskelabbau, zum Tode der Patienten [21]. Die klinischen Beschwerden wie schmerzhafte Polyneuropathie, Störung der Feinmotorik, Diarrhö, schwere Herzinsuffizienz und vagovasale Synkopen, unter denen die Patienten beim Fortschreiten der Erkrankung leiden, beeinflussen die Lebensqualität der Patienten.

Die Patienten sind durch die krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbstständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt [19, 22].

In der Historie wurden besonders zwei charakteristische klinische Ausprägungen der Erkrankung berichtet: die hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (zuvor auch bekannt als familiäre Amyloid-Polyneuropathie [*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*], FAP) und die hATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (zuvor auch als familiäre Amyloid-Kardiomyopathie, FAC [*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy*], bezeichnet). Die betroffenen Patienten weisen jedoch häufig beide Manifestationen der hATTR-Amyloidose auf. Die Ausprägung der Erkrankung variiert jedoch in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums, des individuellen Genotyps sowie aufgrund unbekannter (Umwelt-)Faktoren [3]. Dabei ist beispielsweise die Mutation V122I hauptsächlich mit einem kardialen Phänotyp der Erkrankung assoziiert, wohingegen die V30M-Mutation primär eine Polyneuropathie hervorruft [8, 23]. Dennoch sind bei der klinischen Manifestation der Erkrankung in der Regel vielfältige Organsysteme betroffen – so leiden Patienten mit einer V30M-Mutation zwar zu 95 % unter einer Polyneuropathie, jedoch weisen rund die Hälfte der Patienten mit dieser Mutation auch eine kardiale Manifestation der Erkrankung auf [17]. Umgekehrt weisen die Patienten mit einem kardialen Phänotyp mehr oder minder ausgeprägte Polyneuropathien auf. Insgesamt wird von Experten geschätzt, dass etwa 50 % der hATTR-Amyloidose-Patienten mit Polyneuropathie auch unter einer krankheitsbedingten Kardiomyopathie leiden [3]. Daher wird im Vergleich zu früher heute davon abgesehen, in zwei distinkte Merkmale der Erkrankung zu unterteilen, weshalb bei der Erkrankung die allgemeine Bezeichnung hATTR-Amyloidose bevorzugt wird. Unter diesem Begriff kann das Spektrum an klinischen Manifestationen subsumiert werden [6]. Dieses klinische Spektrum umfasst dabei neben der Polyneuropathie und der Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathie und Sehstörungen [3, 21]. Im Folgenden wird detaillierter auf die Symptome der Erkrankung eingegangen.

Polyneuropathie

Die von distal aufsteigende (längenabhängige) periphere sensomotorische Polyneuropathie ist ein klinisches Haupterscheinungsbild der hATTR-Amyloidose [18]. Die Ablagerung von Amyloid in Muskel- und Nervenfasern führt zu Muskelschwäche und Atrophie [24]. Patienten mit hATTR-Amyloidose, die sich in frühen Stadien der krankheitsbedingten Neuropathie befinden, leiden oftmals unter Taubheitserscheinungen in ihren Gliedmaßen. Die Polyneuropathie verursacht zudem Empfindungsstörungen, sodass die betroffenen Patienten in der Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen eingeschränkt sind [25]. Die kontinuierlich fortschreitende Polyneuropathie verläuft typischerweise eher längenabhängig; die damit einhergehenden motorischen Beschwerden führen zur Beeinträchtigung der Mobilität der betroffenen Patienten. So sind die Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf Gehhilfen (einseitig oder beidseitig) angewiesen [24]. Bei stark fortgeschrittener Polyneuropathie können sich die Patienten nicht mehr selbstständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. sind bettlägerig [24].

Zudem haben die resultierenden sensorischen und motorischen Beschwerden auch gravierende Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten und schränken die Patienten in ihrer Autonomie ein. Dabei können beispielsweise eine Harn- oder Stuhlinkontinenz, Verbrennungen oder Druckulcera aufgrund der Taubheit und Probleme beim Öffnen/Heben/Halten von Gegenständen sowie bei der eigenen Pflege und Versorgung im Haushalt auftreten [26].

Der Schweregrad sowie das Fortschreiten der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie kann in verschiedene Klassifizierungssysteme eingeteilt werden. Die Schwere der Polyneuropathie kann dabei mittels der FAP-Klassifizierung oder *Polyneuropathy Disability* (PND)-Einteilung charakterisiert und klassifiziert werden. Diese zwei Klassifikationsmodelle sind ähnlich, wobei die Einteilung in die Stadien beider Modelle maßgeblich von der Bewegungseinschränkung der hATTR-Amyloidosepatienten abhängt [3, 27, 28]. Die Kriterien zur Charakterisierung der Krankheitsschwere durch die Einteilung der Patienten in die FAP- bzw. PND-Stadien wird in der folgenden Tabelle 3-1 detaillierter dargestellt.

Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-Amyloidose-bedingten Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung

FAP-Klassifizierung	
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatisch
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> Milde Form der Erkrankung Patienten sind ohne Hilfsmittel mobil Symptome der Neuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> Moderate Form der Erkrankung Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen Verschlechterung der neuropathischen Symptomatik
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> Schwere Form der Erkrankung Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig
PND-Klassifizierung	
0	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch
I	<ul style="list-style-type: none"> Sensorische Störungen aber uneingeschränkte Mobilität
II	<ul style="list-style-type: none"> Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
IV	<ul style="list-style-type: none"> Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit
Quelle: [2]	
FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>familial amyloidotic polyneuropathy</i>); PND: <i>Polyneuropathy Disability</i>	

Kardiomyopathie

Charakteristisch für eine durch die hATTR-Amyloidose bedingte Kardiomyopathie ist die konzentrische Verdickung des linken Ventrikels sowie eine Verdickung des rechtsventrikulären Myokards [17, 29, 30]. Ursächlich hierfür sind Ablagerungen von Amyloidfibrillen im Extrazellularraum des Herzmuskels. Diese Ablagerungen führen zur Behinderung der Füllung des linken Ventrikels mit Blut und können bis hin zur restriktiven Kardiomyopathie führen. Zudem können Amyloid-Ablagerungen zu Störungen des Reizleitungssystems des Herzens, wie z. B. einem AV-Block, führen. Insgesamt können atriale Arrhythmien, wie z. B. Vorhofflimmern, frequentiert auftreten, was zu einer Herzinsuffizienz und einer verkürzten Lebensdauer führt [31-33]. Da diese Beschwerden und Befunde auch bei beispielsweise hypertensiver Herzkrankheit oder hypertropher Kardiomyopathie vorliegen, wird die hATTR-Amyloidose als Ursache der kardialen Symptomatik häufig fehldiagnostiziert [17, 29]. Die kardiale Beteiligung bei Patienten mit hATTR-Amyloidose ist eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation, da diese oftmals zum Tode der Patienten führt [33]. Die Schwere der Herzinsuffizienz, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, kann durch die *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifizierung eingeteilt und bewertet werden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung der hATTR-Amyloidose-bedingten Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung

NYHA-Klassifizierung	
Klasse I	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatisch • Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
Klasse II	<ul style="list-style-type: none"> • Milde Form der Herzinsuffizienz • Leichte Einschränkung der Belastbarkeit • Beschwerdefreiheit in Ruhe • Auftreten von Symptomen erst bei mittlerer bis stärkerer körperlicher Aktivität
Klasse III	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate Form der Herzinsuffizienz • Starke Einschränkung der Belastbarkeit • Beschwerdefreiheit in Ruhe • Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung
Klasse IV	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Form der Herzinsuffizienz • Dauerhafte Symptomatik bereits bei Ruhe vorhanden
Quelle: [34] NYHA: <i>New York Heart Association</i>	

Weitere Symptome der Erkrankung

Aufgrund des multisystemischen Charakters der Erkrankung weisen Patienten mit hATTR-Amyloidose neben der kardialen Manifestation und/oder der Polyneuropathie häufig auch vielfältige andere Symptome auf. Viele Patienten leiden unter gastrointestinalen Störungen sowie unter Beschwerden durch eine fortschreitende autonome Dysfunktion. Dies führt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, wobei Obstipation und Diarrhö häufig im Wechsel auftreten [18, 25, 35].

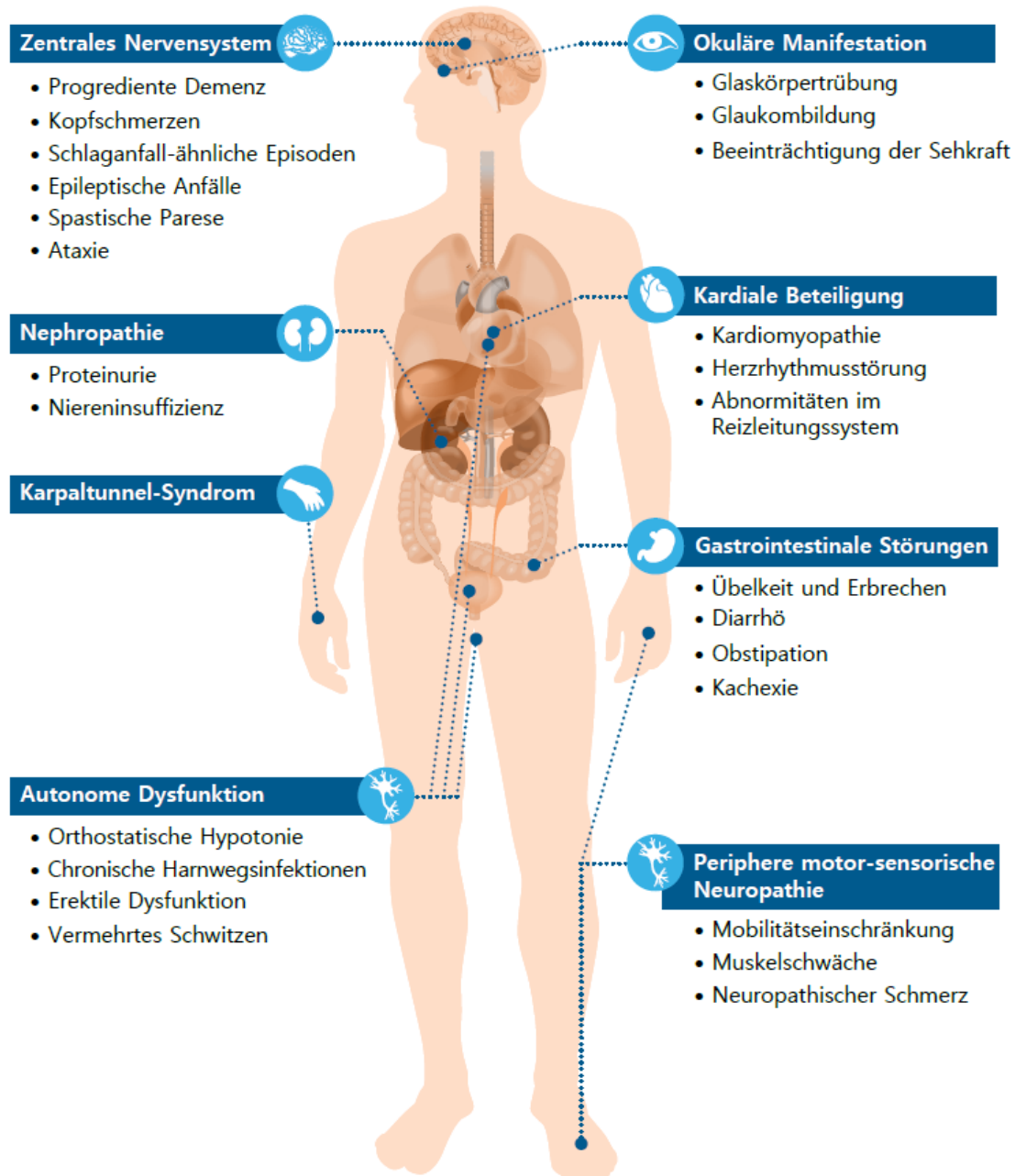


Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose.

Quelle: Abbildung modifiziert von Gertz, 2017 [16].

Da zudem oftmals die Nahrungs- und Nährstoffaufnahme der Patienten beeinträchtigt ist bzw. diese aus Angst der Patienten vor Diarrhö/Erbrechen unterlassen wird, kommt es häufig zu einem starken Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie [7, 35]. Die autonomen Störungen führen zudem häufig zu erektiler Dysfunktion, Schwindel bei schnellem Aufrichten (orthostatische Hypotonie) und zu vermehrtem Schwitzen [3, 24]. Zusätzlich können die Patienten unter einem Karpaltunnel-Syndrom leiden [36]. Die Amyloid-Ablagerungen können zudem zu Glaskörpertrübung und Glaukombildung führen und die Sehkraft der Patienten einschränken [37, 38]. Durch Ablagerung von Amyloid in der Niere kann es bei den Patienten zur Ausscheidung großer Mengen an Proteinen über den Urin (Proteinurie) kommen, was zu Niereninsuffizienz führen kann [39]. Die Amyloid-Ablagerungen können auch das zentrale Nervensystem (ZNS) der Patienten betreffen und zu Symptomen wie Kopfschmerzen oder Ataxie führen [40, 41]. Zudem können weitere klinische Anzeichen wie progrediente Demenz, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Anämie oder epileptische Anfälle auftreten [3, 42-44]. Eine Übersicht der Organe bzw. Gewebe, in denen sich Amyloidfibrillen ablagern können, sowie die multiplen Symptome der hATTR-Amyloidose, die durch die Amyloidablagerungen resultieren, sind in Abbildung 3-1 zusammenfassend dargestellt.

3.2.1.3 Diagnostische Verfahren und Verlaufskontrollen

Diagnose der Erkrankung

Aufgrund der Seltenheit sowie der systemischen Natur der hATTR-Amyloidose und der daraus resultierenden unspezifischen Symptome ist die korrekte und frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung eine enorme Herausforderung: die betroffenen Patienten leiden oftmals mehrere Jahre unter den krankheitsbedingten Beschwerden, bevor sie die korrekte Krankheitsdiagnose erhalten. Im Vorfeld kommt es häufig zu vielfältigen Fehldiagnosen [2, 27, 45].

Eine frühzeitige akkurate Diagnose ist von großer Bedeutung für die betroffenen Patienten, da eine in frühen Krankheitsstadien initiierte Therapie am effektivsten ist, insbesondere weil die Verschlechterung der Krankheit exponentiell verläuft und abgelagertes Amyloid nur bedingt wieder abgebaut werden kann. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Organfunktion schwindet mit zunehmender therapiefreier Krankheitsdauer [8, 46-48].

Zur Diagnosestellung ist eine umfassende klinische, insbesondere neurologische und kardiologische Untersuchung wichtig. Zur neurologischen Untersuchung gehören vor allem motorische und sensorische Tests. Dabei soll untersucht werden, ob eine längenabhängige sensomotorische axonale Neuropathie, welche das Temperatur- und Schmerzempfinden in den Gliedmaßen beeinflusst, vorliegt [3]. Liegt diese vor, sollten zudem weitere Tests bezüglich der quantitativen Empfindung oder der autonomen Funktionen durchgeführt werden [3]. Zur Überprüfung der autonomen Funktion wird beispielsweise der Puls bei tiefem Einatmen gemessen (*heart rate deep breathing*-Messung) [3]. Ophthalmologische Untersuchungen werden empfohlen, um mögliche okuläre Manifestationen der Erkrankung zu identifizieren [2]. Zudem sollten die Patienten dringend auf eine kardiale Manifestation der Erkrankung hin mittels Elektrokardiogramm (EKG) sowie Echokardiographie untersucht werden [17, 29, 49].

Patienten mit hATTR-Amyloidose-bedingter kardialer Beteiligung haben zumeist in der Echokardiographie ein Ventrikelseptum über 12 mm [31, 50]. Im EKG sind bei diesen Patienten beispielsweise Muster eines Herzinfarkts zu erkennen, obwohl dieser nie vorgelegen hat (Pseudoinfarktzeichen) [31, 43]. Im Weiteren wird die kardiale Manifestation der Erkrankung auch mit Magnetresonanztomographie diagnostiziert. Bei dieser Untersuchungsmethode zeigt sich ebenfalls die Verdickung der Herzwände. Charakteristisch für eine kardiale Amyloidose ist eine diffuse Anreicherung von Gadolinium [17, 49].

Im Rahmen der Abklärung kann die Bestimmung der Biomarker NT-proBNP (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) und Troponin im Blut einen Verdacht auf eine durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Kardiomyopathie bekräftigen [2, 3, 31]. Mittels dieser Marker, die vermehrt bei kardialen Stress und Schädigungen des kardialen Gewebes vorliegen, lassen sich Aussagen über die Schwere der kardialen Erkrankung treffen. Der NT-proBNP-Serumspiegel gilt dabei als unabhängiger prognostischer Faktor bei Transthyretin-Amyloidose [51]. Aktuell wird daher die Einführung eines neuen Systems zur Klassifizierung der Schwere der kardialen Beteiligung der hATTR-Amyloidose diskutiert, bei dem der Serumspiegel von NT-proBNP ein maßgeblicher Faktor ist [52].

Neben der Konzentrationsbestimmung von kardialen Markern wird empfohlen, die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance sowie der Albuminkonzentration im Urin zu untersuchen [2, 3].

Zur Diagnosestellung ist der histopathologische Nachweis von Amyloid notwendig [3]. Hierzu wird eine Gewebebiopsie zum Nachweis der Amyloidablagerungen im Gewebe mikroskopisch untersucht [3]. Die Amyloidablagerungen werden üblicherweise durch Kongorot-Gewebefärbung nachgewiesen, welche unter polarisiertem Licht eine charakteristische gelbgrüne Doppelbrechung hervorruft [2, 3, 43].

Als Material für die Biopsie eignet sich abdominales, subkutanes Fettgewebe, Gewebe des Gastrointestinaltraktes (beispielsweise gastrische oder rektale Mukosa), der Speicheldrüsen, des *Nervus suralis*, des Herzmuskels oder Gewebe anderer Organe mit möglicher Amyloidinfiltration (z.B. Niere) [2, 3, 43]. Am häufigsten werden für die histopathologische Untersuchung Biopsien des abdominalen Fettgewebes, des Rektums, des *Nervus suralis* und der Speicheldrüse verwendet [2].

Die genetische Untersuchung der Patienten nimmt die wichtigste Rolle bei der Diagnosestellung der hATTR-Amyloidose ein, da dies die zuverlässigste Nachweismethode ist und klar Aufschluss über die vererbliche Genese der Erkrankung gibt [2, 34]. Durch die DNA-Sequenzierung des Transthyretin-Gens, dessen Mutation die Ursache für die hATTR-Amyloidose ist, können bereits über 99 % der krankheitsverursachenden Mutationen detektiert werden [3]. Da es sich bei der hATTR-Amyloidose um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, wird im Allgemeinen beim Vorliegen einer entsprechenden innerfamiliären Krankheitsgeschichte empfohlen, zunächst Familienmitglieder ersten Grades (Eltern, Geschwister) mittels genetischer Analyse auf spezifische Mutationen des Transthyretin-Gens zu untersuchen [8, 17].

In Abhängigkeit der genetischen Befunde bei diesen Familienmitgliedern ist weiteren Risikopersonen eine genetische Testung zu empfehlen [47, 48]. Dies dient der frühen Diagnosestellung bereits vor Einsetzen der hATTR-Amyloidose-bedingten Symptomatik, wodurch eine gezielte medizinische Beobachtung der Personen und ggf. ein Therapiebeginn bei Vorliegen von nur gering ausgeprägten Krankheitssymptomen erfolgen kann [48]. Dieses Vorgehen wird durch das Europäische Netzwerk für durch hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie (ATTReuNET) zur frühzeitigen Identifizierung asymptomatischer Personen empfohlen [47]. Präsymptomatische Untersuchungen (*presymptomatic testing*, PST) des Transthyretin-Gens bei Patienten mit hohem Krankheitsrisiko sind aktuell an vielen Referenzzentren sowie in lokalen genetischen Laboren möglich [7]. Zudem wird im Rahmen von PST im Gendiagnostikgesetz gefordert, dass eine ausführliche Anamnese der Untersuchten erhoben wird, eine humangenetische Beratung und psychosomatische Evaluation vor der PST erfolgt und die genetische Testung erst nach einer Bedenkzeit der beratenen Person durchgeführt wird [53]. Eine Untersuchung bezüglich sensomotorischer Funktionen, autonomer Dysfunktion, kardialer Manifestation und Nierenfunktion ist zu diesem Zeitpunkt ebenfalls zu empfehlen [47]. Allgemeingültige Leitlinien zur Spezifizierung entsprechender Untersuchungen existieren jedoch nicht [47].

Untersuchung des Krankheitsverlaufes

Durch die FAP- und PND-Klassifizierung der Patienten nach der Schwere ihrer krankheitsbedingten Polyneuropathie wird das Fortschreiten der hATTR-Amyloidose, beispielsweise durch Eingruppierung in ein höheres Krankheitsstadium, ersichtlicht. Zudem wurden in den letzten Jahren weitere Messinstrumente und Methoden etabliert, die der Bewertung des Fortschreitens der hATTR-Amyloidose dienen. So sind verschiedene *Scores*, wie zum Beispiel der *Neuropathy Impairment Score* (NIS) oder der modifizierte NIS+7 (mNIS+7) verfügbar, anhand derer mögliche neurologische und sensomotorische Veränderungen detektiert und bewertet werden können [3, 54-56]. Dabei wurde der NIS ursprünglich zur Bewertung des Fortschreitens Diabetes-bedingter Polyneuropathie entwickelt [57]. Dabei implizieren u. a. die Veränderungen der *Scores* in einem definierten Zeitraum um einen bestimmten Indexwert ein schnelles Fortschreiten („*rapid progress*“) der Erkrankung [54]. Weiterhin sind Fragebögen verfügbar, anhand derer die Patienten selbst ihre autonome Dysfunktion, ihre Symptomatik sowie die Auswirkungen der Erkrankung auf ihr alltägliches Leben und somit auf ihre Lebensqualität bewerten können [3, 26, 58-60]. In diesem Rahmen wird in der Leitlinie von Ando *et al.* (2013) beispielsweise die Verwendung des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN)-Fragebogens zur Erfassung und Bewertung der Lebensqualität und der Einsatz des *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS) zur Untersuchung der autonomen Symptomatik empfohlen [3]. Um mögliche gastrointestinale Störungen und/oder eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird zur Überwachung des modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) geraten [3]. Dabei spiegelt der mBMI, bei dem der BMI (Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m²]) der Patienten mit deren Serumalbumin-Spiegel [g/l] multipliziert wird, direkt den Ernährungszustand der betroffenen Patienten wider [3].

3.2.1.4 Prognostische Faktoren bei Patienten mit hATTR-Amyloidose

Prognostische Faktoren sind Merkmale, über die sich Aussagen zum Verlauf der Krankheit ableiten lassen. Aufgrund der enormen geno- und phänotypischen Heterogenität variiert der Verlauf und somit die Prognose der Erkrankung patientenindividuell. Bei der hATTR-Amyloidose können die prognostischen Faktoren prinzipiell in zwei Gruppen, in krankheitsspezifische (bzw. genetische) und patientenspezifische (bzw. nicht-genetische) prognostische Faktoren, unterteilt werden, wobei hier die Übergänge häufig fließend sind [43].

Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend davon ab, ob eine kardiale Manifestation vorliegt [61]. So ist die kardiale Beteiligung, im Vergleich zu einem hauptsächlich polyneuropathischen Phänotyp der Erkrankung, mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit ab Diagnosestellung assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1.1). Die kardiale Manifestation ist wiederum, wie eingangs beschrieben, mit bestimmten Transthyretin-Genotypen assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1.2). So wiesen in einer Studie Patienten mit einer Transthyretin-V30M-Mutation, welche hauptsächlich mit einer Polyneuropathie assoziiert ist, ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit Kardiomyopathie-assoziierten Mutationen wie beispielsweise der V122I-Mutation auf [62]. Bei hATTR-Amyloidose-Patienten mit kardialer Beteiligung wird besonders die NT-proBNP-Konzentration und die Einteilung in die NYHA-Klasse herangezogen, um Aussagen über die Prognose der Erkrankung zu treffen [8]. Auch die diastolische Funktion, das Volumen der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie die Wandverdickung des linken Ventrikels und des Ventrikelseptums gelten als prognostisch relevante Faktoren der Erkrankung [14, 63].

Zudem beeinflusst auch ein höheres Alter sowie das Geschlecht den Phänotyp und dadurch die Prognose der Erkrankung [7, 24]. So haben beispielsweise männliche Patienten, bei denen die krankheitsbedingte Symptomatik erst im fortgeschrittenen Alter auftritt (nach > 50 Jahren), ein höheres Risiko eine Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz zu entwickeln [7]. Auch ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Beginn neurologischer Beschwerden und dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gilt als prognostisch ungünstig [64].

Weiterhin gilt ein niedriger mBMI als prognostisch ungünstiger Faktor, da dieser Ausdruck einer ausgeprägten Kachexie als Folge gastrointestinaler Beschwerden ist [64]. Die Verschlechterung der Erkrankung kann daher auch durch die Abnahme des mBMI verfolgt werden [56].

3.2.1.5 Therapeutische Optionen zur Behandlung der Patienten mit hATTR-Amyloidose

Durch den multisystemischen Charakter der kontinuierlich fortschreitenden hATTR-Amyloidose ist es notwendig, bei der Behandlung der betroffenen Patienten einen multidisziplinären Ansatz zu verfolgen, der zumeist neurologische, gastroenterologische und kardiologische Aspekte umfasst [2].

Dieser sieht insbesondere die symptomorientierte Therapie zur Verbesserung der sensomotorischen, autonomen und kardialen sowie der weiteren krankheitsbedingten Beschwerden vor, die patientenindividuell im Auftreten und in der Intensität variieren können [2].

Aktuell sind die medikamentösen Optionen zur Behandlung von hATTR-Amyloidosepatienten limitiert [8, 47]. Zur medikamentösen Behandlung der Erkrankung steht in Deutschland seit 2011 Tafamidis Meglumine (im Weiteren als Tafamidis bezeichnet) zur Verfügung [3, 65, 66]. Tafamidis, ein Transthyretin-Stabilisator, ist *„indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“* [65]. Zur Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen FAP-Stadien (\geq Stadium 2) ist Tafamidis nicht indiziert. Die Placebo-kontrollierte Phase-II/III Studie, welche die Grundlage der europäischen Zulassung von Tafamidis darstellte, umfasste hATTR-Amyloidosepatienten in FAP-Stadium 1, die eine V30M-Mutation aufwiesen [59]. Verschiedene Studien zeigten, dass eine Therapie mit Tafamidis die rapide Progredienz der Erkrankung verzögern (*„disease modifier“*), jedoch nicht effektiv aufhalten kann [59, 67].

Eine weitere Option zur Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose ist die Lebertransplantation, da Transthyretin hauptsächlich in der Leber produziert wird [3, 68]. Faktoren, welche die Möglichkeit einer Lebertransplantation beeinflussen, sind u. a. das Alter der Patienten und das Auftreten von Komorbiditäten. Eine fortgeschrittene Erkrankung, beispielsweise impliziert durch ein FAP-Stadium > 1 und/oder eine kardiale Beteiligung (Ventrikelseptum > 12 mm, NYHA-Klasse > 1), disqualifiziert zur Durchführung einer Lebertransplantation aufgrund einer erhöhten perioperativen Mortalität und aufgrund eines möglichen Fortschreitens der kardialen Manifestation auch nach der Lebertransplantation [2, 3]. Eine Ausnahme wäre im Einzelfall die Indikation zu einer kombinierten Leber- und Herztransplantation [69, 70].

Patienten, bei denen die Beschwerden durch die Erkrankung erst nach dem 50. Lebensjahr aufgetreten sind und bei denen keine V30M-Mutation des Transthyretin-Proteins vorliegt, wird eine Lebertransplantation aufgrund hoher Komplikationsraten ebenfalls nicht empfohlen [71].

Ist ein Patient mit hATTR-Amyloidose unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte prinzipiell für eine Lebertransplantation geeignet, muss dieser in der Regel in Deutschland zwei bis drei Jahre auf die Verfügbarkeit eines Spenderorgans warten [3]. Während dieser Wartezeit auf ein Spenderorgan kann die hATTR-Amyloidose unter Umständen bereits so weit fortgeschritten sein, dass eine Lebertransplantation bei Verfügbarkeit eines Spenderorgans nicht mehr angezeigt ist. Generell handelt es sich bei der Lebertransplantation um einen invasiven Eingriff, nach deren erfolgreicher Durchführung die Patienten auf die lebenslange und konsequente Einnahme von Immunsuppressiva angewiesen sind, um eine Gewebeabstoßung der transplantierten Leber zu vermeiden [3]. Zudem ist das Risiko, unerwünschte Ereignisse wie hepatische arterielle Thrombosen nach Lebertransplantationen zu entwickeln, bei Patienten mit hATTR-Amyloidose im Vergleich zu anderen Indikationen höher (im Falle der hepatischen arteriellen Thrombosen ist das Risiko 8-fach erhöht) [8, 72].

Auch Langzeitkomplikationen durch die Immunsuppression, wie z. B. die Entstehung von Malignomen, Osteoporose oder Diabetes mellitus, stellen Probleme von Organtransplantationen dar und müssen im langfristigen Therapiekonzept der zum Teil jungen Patienten berücksichtigt werden [73-75]. Obwohl die Lebertransplantation das Fortschreiten der hATTR-Amyloidose verlangsamen und ggf. sogar aufhalten kann, liegt die 1-Jahres-Mortalitätsrate der hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie bei bis zu 25 % [8, 46, 71]. Eine retrospektive Studie des weltweiten FAP-Transplantationsregisters (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry*; FAPWTR) zeigte anhand von 5-Jahres-Überlebensraten, dass das Überleben von Patienten mit einer anderen Mutation als V30M nach Lebertransplantation geringer ist als bei jenen mit V30M-Mutation (56 % vs. 79 %) [76]. Demnach verstirbt fast die Hälfte der hATTR-Amyloidosepatienten mit einer anderen Mutation als V30M innerhalb der ersten fünf Jahre nach Lebertransplantation, was meist durch die systemische Manifestation dieser Amyloidoseform resultiert. Weiterhin kann, trotz erfolgreicher Lebertransplantation, sowohl die durch die hATTR-Amyloidose bedingte Kardiomyopathie als auch die Polyneuropathie durch die Akkumulation von aggregiertem Wildtyp-Transthyretin an bereits bestehenden Amyloidfibrillen fortschreiten [2, 3, 31, 77-79]. Zudem führt eine erfolgreiche Lebertransplantation bei Patienten mit hATTR-Amyloidose nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der Lebensqualität [3].

Weitere therapeutische Optionen zur spezifischen Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose sind in Deutschland nicht vorhanden. Vor dem Hintergrund der generellen Limitation therapeutischer Maßnahmen für Patienten mit hATTR-Amyloidose fehlen nicht nur etablierte kausale Behandlungsoptionen für Patienten mit milder und fortgeschrittener Krankheitsausprägung, sondern auch für Patienten, die unzureichend auf eine Vortherapie mit beispielsweise Tafamidis ansprechen oder für jene, die neben der krankheitsbedingten Polyneuropathie auch eine kardiale Beteiligung der Erkrankung aufweisen. Nach wie vor hat bei der Behandlung der Patienten mit hATTR-Amyloidose die patientenindividuelle Versorgung zur Linderung der Beschwerden oberste Priorität, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern bzw. zu erhalten [3, 8, 68]. Dabei ist die patientenindividuelle Behandlung von beispielsweise Schmerzen und/oder gastrointestinalen Beschwerden sowie des Blutdrucks von enormer Wichtigkeit [8].

Auch die medikamentöse Behandlung der kardialen Krankheitssymptome sowie die prophylaktische Implantation eines Herzschrittmachers kann erforderlich sein [31]. Eine Behandlung mit Beta-Blockern zur Verbesserung der kardialen Beschwerden wie beispielsweise Tachykardie ist kontraindiziert, weil diese die bereits bestehende autonome Dysfunktion weiter beeinträchtigt [31]. Patienten mit kardialen Beschwerden der hATTR-Amyloidose werden oftmals mit Diuretika zur Linderung der Herzinsuffizienzsymptome (Dyspnoe, Flüssigkeitsretention) behandelt [8]. Die symptombezogene, patientenindividuelle Therapie umfasst auch Maßnahmen zur Behandlung der renalen Dysfunktion sowie der ophthalmologischen Beschwerden [68]. Zudem werden viele Patienten mit hATTR-Amyloidose physiotherapeutisch behandelt, um die Koordination, Kraft und Beweglichkeit zu fördern [7].

3.2.1.6 Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der Indikation aus der Fachinformation von Patisiran [80]. Diese umfasst erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Behandlung mit Patisiran ist dabei unabhängig vom Genotyp der Patienten sowie einer möglichen Vorbehandlung. Die Behandlung mit Patisiran richtet sich dabei sowohl an Patienten mit milder (Polyneuropathie in Stadium 1), aber auch fortgeschrittener (Polyneuropathie in Stadium 2) Krankheitsausprägung. Zudem ist die Behandlung mit Patisiran auch bei hATTR-Amyloidosepatienten angezeigt, die neben einer Polyneuropathie eine kardiale Beteiligung der Erkrankung aufweisen. Somit ist eine Behandlung mit Patisiran trotz der hohen genotypischen und phänotypischen Variabilität der Erkrankung bei verschiedensten hATTR-Amyloidosepatienten indiziert.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und deren Herleitung, basierend auf der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung, wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

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.

Patisiran wird zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet und wurde am 03. Mai 2017 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*; EU/3/11/857) bestätigt [81]. Der OD-Status eines Arzneimittels berücksichtigt neben der Seltenheit auch den Schweregrad der Erkrankung sowie den Mangel an effektiven Behandlungsoptionen. Daher impliziert bereits der OD-Status von Patisiran den hohen Bedarf an neuen und alternativen Therapieoptionen im zugrundeliegenden Indikationsgebiet.

Die hATTR-Amyloidose ist eine seltene und aggressive Erkrankung, die durch ihren rasch progredienten Krankheitsverlauf mit einer sehr belastenden Symptomatik einhergeht. Die betroffenen Patienten sind oftmals massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [19].

Auch bei hATTR-Amyloidosepatienten mit milder Polyneuropathie können bei Diagnosestellung bereits ausgeprägte sensomotorische Beeinträchtigungen zu Mobilitätseinschränkungen führen [54]. Bei diesen Patienten verschlechtert sich die sensomotorische Beeinträchtigung aufgrund der polyneuropathischen Krankheitsprogredienz oftmals rasant, was durch einen jährlichen Anstieg des NIS von 10 bis 14 Punkten gezeigt werden konnte [28, 54].

Im Vergleich hierzu führt bei Diabetes-Patienten die durch das polyneuropathische Fortschreiten der Erkrankung hervorgerufene neurologische Beeinträchtigung lediglich zu einem jährlichen Anstieg des NIS um $< 0,25$ Punkte [82]. Dies verdeutlicht, wie schnell und aggressiv die polyneuropathische Symptomverschlechterung bei Patienten mit hATTR-Amyloidose im Vergleich zu anderen krankheitsbedingten Polyneuropathien voranschreitet. Daher ist eine gezielte und effektive Behandlung der Patienten mit hATTR-Amyloidose, im Idealfall bereits in frühen Krankheitsstadien, enorm wichtig für den weiteren Verlauf der Erkrankung [8, 48].

Die therapeutischen Optionen sind trotz der Behandlungsnotwendigkeit der hATTR-Amyloidose-bedingten Symptomatik limitiert: Patienten, die beispielsweise mit dem Transthyretin-Stabilisator Tafamidis behandelt werden oder die eine Lebertransplantation erhalten, leiden unter einer milden Form der Erkrankung. Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind beide Therapieoptionen nicht mehr angezeigt [2, 3]. Daher kommen viele hATTR-Amyloidosepatienten mit fortgeschrittener Polyneuropathie für diese Behandlungsmaßnahmen nicht in Betracht. Jedoch werden viele Patienten aufgrund der Seltenheit der hATTR-Amyloidose erst nach mehreren Jahren im fortgeschrittenen Stadium der Amyloidose-bedingten Polyneuropathie korrekt diagnostiziert [27, 47, 48].

Tafamidis ist ein krankheits-modifizierendes Arzneimittel, welches zwar die Struktur der Transthyretin-Tetramere stabilisieren kann, jedoch die Synthese von sowohl Wildtyp- als auch mutiertem Transthyretin-Protein nicht verhindert. Daher kann Tafamidis die kontinuierliche Progredienz der Erkrankung zwar verzögern, jedoch nicht aufhalten, wodurch sich letzten Endes die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten weiter verschlechtert [83, 84]. Schreitet trotz Behandlung mit Tafamidis die Erkrankung der Patienten voran, sodass diese unter einer fortgeschrittenen Form der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie leiden, ist die Therapie mit Tafamidis gemäß den Angaben der Fachinformation nicht weiter angezeigt [65].

Eine weitere therapeutische Option ist die Lebertransplantation, da die Leber der Hauptsyntheseort des Transthyretin-Proteins ist. Da es sich bei der Lebertransplantation um einen invasiven Eingriff handelt, der darüber hinaus mit einer lebenslangen Immunsuppression assoziiert ist, ist die Durchführung dieser Behandlungsoption u. a. von patientenindividuellen Faktoren wie dem Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand bzw. der Schwere der Erkrankung abhängig [3]. Zudem können irreversible Folgen wie Organ- und Nervenschädigungen durch eine Lebertransplantation nicht eliminiert werden, sodass der Eingriff die Lebensqualität der Patienten nicht zwangsläufig verbessert [3]. Es kann trotz Lebertransplantation zu einem Fortschreiten der kardialen Manifestation kommen, weshalb bei kardialer Beteiligung ebenfalls von einer Lebertransplantation abgeraten wird [2, 3, 31, 77, 78]. In Einzelfällen kann eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation erwogen werden [69, 70].

Derzeit fehlen Therapieoptionen zur gezielten und effektiven Behandlung eines breiten Patientenkollektivs mit hATTR-Amyloidose. Die derzeit verfügbaren Optionen können nur bedingt Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung nehmen:

Dabei wird durch die Behandlung die Symptomverschlechterung in der Regel verlangsamt, jedoch nicht effektiv aufgehalten. Daher wird im Vergleich zum Behandlungsbeginn die Symptomlast nicht reduziert und die Lebensqualität nicht maßgeblich verbessert.

Für Patienten mit hATTR-Amyloidose bedeutende Ziele bei der Behandlung der Erkrankung sind:

- das Aufhalten des Fortschreitens der Krankheitssymptome, insbesondere der polyneuropathischen Symptomverschlechterung
- die Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes
- der Erhalt der Eigenständigkeit und körperlichen Mobilität
- die Verbesserung der Lebensqualität
- die Reduktion der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen.

Bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation hATTR-Amyloidose und dessen Deckung durch Patisiran werden im Folgenden diese Therapieziele berücksichtigt. Dabei wird Bezug auf die Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* genommen, da zu diesen in der APOLLO-Studie Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran erhoben wurden.

Morbidität

Aufhalten der symptomatischen Verschlechterung, Linderung der patientenbelastenden Krankheitssymptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes

Die hATTR-Amyloidose ist eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Erkrankung, welche in der Regel die Patienten durch die krankheitsbedingte Symptomatik stark beeinträchtigt. Die Patienten leiden unter charakteristischen Symptomen, insbesondere jener der Polyneuropathie, wie sensorischen, autonomen und gastrointestinalen Funktionsstörungen. Durch das Fortschreiten der Erkrankung verschlechtern sich die krankheitsbedingten Symptome zum Teil rapide, sodass die Patienten enorm unter diesen leiden [54, 68]. Zudem ist das zusätzliche Auftreten einer kardialen Symptomatik mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert und daher prognostisch ungünstig [8].

Daher ist oberste Priorität bei der Behandlung der betroffenen Patienten das Aufhalten der symptomatischen Krankheitsprogredienz und die Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik, indem durch die gezielte Behandlung der hATTR-Amyloidose-Patienten das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt wird und sich die bestehenden Krankheitsmanifestationen im besten Falle zurückbilden.

Der sich hieraus ergebende therapeutische Bedarf bezüglich des Aufhaltens der symptomatischen Verschlechterung sowie der Verbesserung der bestehenden hATTR-Amyloidose-bedingten Symptomatik, insbesondere der krankheitsbedingten Polyneuropathie, kann durch Patisiran gedeckt werden. Da Patisiran gezielt die Synthese des Transthyretins supprimiert, kann durch die Therapie mit Patisiran die Bildung von Amyloid weitgehend verhindert und somit das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Patisiran, der abgekoppelt von der genotypischen und phänotypischen Variabilität der Erkrankung ist, ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel bei einem breiten Patientenkollektiv mit hATTR-Amyloidose verursachter Polyneuropathie indiziert. Dies schließt beispielsweise auch jene Patienten mit hATTR-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie ein, die unter einer kardialen Beteiligung der Erkrankung leiden. Hierdurch könnte somit die krankheitsbedingte Symptomatik eines großen Patientenkollektivs innerhalb der hATTR-Amyloidosepatienten gelindert bzw. verbessert werden.

Lebensqualität

Erhalt bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die krankheitsbedingte Symptomatik der hATTR-Amyloidose führt bei den betroffenen Patienten in der Regel zu starken Einschränkungen ihrer alltäglichen Aktivitäten. Durch die genetische Ursache der Erkrankung ist die Familie ebenfalls stark involviert: möglicherweise sind die Geschwister ebenfalls betroffen, den Patienten ist das Leid des betroffenen Elternteils in Erinnerung oder die Genmutation ist an die Kinder vererbt worden [22, 47]. Besonders in fortgeschrittenen Stadien der hATTR-Amyloidose sind die Patienten mehrheitlich pflegebedürftig und somit auf Hilfe bei alltäglichen Aktivitäten angewiesen (beispielsweise beim Waschen, beim Toilettengang, beim Anziehen etc.). Bei der Pflege sind oftmals die Angehörigen der Patienten stark eingebunden. Alle zuvor genannten Aspekte wirken sich wiederum auf die Psyche der Patienten aus und beeinträchtigen deren Lebensqualität aufgrund der körperlichen, sozialen und emotionalen Belastungen enorm. So ergab eine Studie, dass hATTR-Amyloidosepatienten, die über einen entsprechenden Fragebogen ihre Lebensqualität selbst bewertet haben, sich durch die Erkrankung in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt fühlten [60]. Eine weitere Studie zeigte ebenfalls, dass die betroffenen Patienten bezüglich ihres allgemeinen Gesundheitszustandes und ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt waren [85, 86]. Zudem implizieren weitere Untersuchungen, dass bei der hATTR-Amyloidose eine Konvergenz zwischen der Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. der Schwere der Erkrankung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existiert [56]. In einer Validierungsstudie konnte für Patienten mit hATTR-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität mit der Dauer der Symptomatik besonders rapide in frühen Stadien der Erkrankung verschlechterte [58]. Weiterhin konnte durch eine weitere Studie, in der hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie und V30M-Mutation ihre Einschränkungen in Alltagsaktivitäten selbst bewertet haben, gezeigt werden, dass Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung stärker in ihrer alltäglichen Aktivität eingeschränkt waren [26].

Daher ist ein wichtiges Ziel bei der Therapie der hATTR-Amyloidose die Erkrankung kausal und nicht nur symptomorientiert zu behandeln, sodass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten langfristig stabilisiert bzw. verbessert werden kann, um deren Einschränkungen im Alltagsleben einzudämmen bzw. aufzuheben.

Der sich aus den hier genannten Aspekten ergebende therapeutische Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose kann durch Patisiran gedeckt werden. Eine Behandlung mit Patisiran stellt durch die Supprimierung der Synthese des Transthyretins einen kausalen Therapieansatz dar, der die krankheitsbedingten Beschwerden verbessern kann. Dies kann wiederum maßgeblich zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der Lebensqualität der hATTR-Amyloidosepatienten beitragen.

Besonders vor dem Hintergrund, dass es sich bei der hATTR-Amyloidose um eine rasch progrediente und unter derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten in kurzer Zeit tödlich verlaufende Erkrankung handelt, ist das Aufrechterhalten der Lebensqualität von hoher Patientenrelevanz. Hierdurch können die Patienten weiterhin ihren alltäglichen Aktivitäten nachgehen und sich somit ihre Autonomie bewahren.

Nebenwirkungen

Reduktion der Nebenwirkungen

Bei der Behandlung von schwerwiegenden Erkrankungen ist der Einsatz von gezielt wirkenden Arzneimitteln notwendig, um die Effektivität der Behandlung zu verbessern und gleichzeitig mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen, welche die Patienten zusätzlich belasten könnten, zu vermeiden. Daher besteht insbesondere bei der hATTR-Amyloidose ein hoher Bedarf an Therapien, die im Vergleich zu Arzneimitteln mit breitem Wirkungsspektrum durch einen selektiven Wirkmechanismus spezifisch die Ursache der Erkrankung behandeln und gleichzeitig keine zusätzlichen behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hervorrufen.

Der sich aus diesen Aspekten ergebende therapeutische Bedarf bei der Behandlung von hATTR-Amyloidosepatienten kann durch eine Therapie mit Patisiran gedeckt werden. Durch den spezifischen Wirkmechanismus, der auf Ribonukleinsäure (RNA)-Interferenz basiert, kann gezielt die Synthese des mutierten Transthyretin-Proteins supprimiert werden. Durch den Einschluss von Patisiran in Lipidnanopartikel wird zudem ermöglicht, dass der Wirkstoff vor allem am primären Synthesort des Transthyretins in der Leber wirkt. Durch die Spezifität von Patisiran werden somit therapiebedingte Nebenwirkungen an anderen Organsystemen weitestgehend vermieden.

Schlussfolgerung

Die hATTR-Amyloidose ist eine aggressiv progrediente Erkrankung, die mit einer belastenden Symptomatik sowie Einschränkungen in der Lebensqualität der Patienten einhergeht und letzten Endes zum Tode der betroffenen Patienten führt. Die aktuell in Deutschland verfügbaren Behandlungsoptionen sind stark limitiert.

Daher besteht derzeit ein hoher therapeutischer Bedarf an medikamentösen Optionen zur ursächlichen Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose, unabhängig vom Geno- und Phänotyp der Erkrankung und sowohl für milde, als auch für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung.

Durch eine kausale und gezielt wirkende Behandlung können das Fortschreiten der Erkrankung verhindert, die bestehenden klinischen Manifestationen zurückgebildet und somit die Beschwerden der Patienten, sowohl die belastende Symptomatik als auch die daraus resultierenden Einschnitte in der Lebensqualität, reduziert werden [8].

Bei der Behandlung mit Patisiran wird durch den innovativen, auf RNA-Interferenz basierenden Wirkmechanismus bei geringem und zudem gut kontrollierbarem Nebenwirkungsprofil gezielt die Synthese des Transthyretin-Proteins in der Leber supprimiert.

Dies führt zum Aufhalten der rapiden Krankheitsprogredienz sowie zur Reduktion der Krankheitslast, wodurch die Beschwerden der betroffenen Patienten effektiv behandelt und verringert werden.

Zusammenfassend zeigt Patisiran in sämtlichen Aspekten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* eine eindeutige Erweiterung des Therapiespektrums im Anwendungsgebiet.

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 das Auftreten von diagnostizierter hereditärer Amyloidose in Deutschland nicht systematisch erfasst wird, fehlen deutsche Register, aus denen entsprechende epidemiologische Daten entnommen werden können. Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Personen in Deutschland mit diagnostizierter hereditärer Amyloidose wurde daher eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) durchgeführt [87].

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von 6,7 Millionen Versicherungsnehmern von ca. 75 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Dabei wird ein Studienpool von ca. 4 Millionen Versicherungsnehmern gebildet, der hinsichtlich des Alters und Geschlechts entsprechend der deutschen Bevölkerung adjustiert ist. Ferner wurde für die InGef-Forschungsdatenbank eine gute externe Validität für Art und Häufigkeit von Erkrankungen bezüglich der gesamten deutschen Bevölkerungsstruktur gezeigt [88]. Dies resultiert darin, dass der entsprechende Studienpool der Datenbank etwa einen Anteil von 5,7 % der gesetzlichen Krankenversicherten in Deutschland und somit einen Anteil von rund 5 % der deutschen Gesamtbevölkerung repräsentiert. Der Umfang der verfügbaren Routinedaten der Datenbank fasst hierbei sowohl anonymisierte Stammdaten von GKV-Patienten als auch Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Abrechnungsdaten enthalten u.a. Informationen aus dem stationären und ambulanten Bereich sowie zu Arznei- und Hilfsmittelverordnungen [87].

Inzidenz der Grunderkrankung „hereditäre Amyloidose“

Bei der Ermittlung der Inzidenz von Personen mit der Diagnose *hereditäre Amyloidose* als Grunderkrankung für das aktuellste Beobachtungsjahr (2016) in Deutschland wurden folgende Personen aus der InGef-Forschungsdatenbank eingeschlossen [87]:

- Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 einen der folgenden ICD-10-GM Code im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen:
 - E85.0 Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.1 Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.2 Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet

- Personen, die im gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2016) durchgängig beobachtbar waren, ausgenommen von Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2016 verstorben sind.
- Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2015 keinen der folgenden ICD-10-GM Codes im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen:
 - E85.0 Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.1 Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.2 Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet

Bei den ICD-10-GM Codes E85.0, E85.1 und E85.2 handelt es sich um Diagnose-Codes zu Amyloidose-Erkrankungen, die vererbbar sind. Die Diagnosen zur Grunderkrankung schlossen daher, neben der hATTR-Amyloidose, auch weitere vererbbare Amyloidosen wie beispielsweise die ApoA1-Amyloidose oder die Fibrinogen-alpha-Amyloidose mit ein. Diagnosen zu erworbenen Amyloidosen, die keine genetische Ursache haben und nicht vererbt werden (wie beispielsweise die Leichtketten-Amyloidose), wurden dabei nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse wurden nach Geschlecht und Alter der Personen stratifiziert und auf Grundlage der Schätzung des Zensus für die deutsche Gesamtbevölkerung vom 31. Dezember 2015 [89] hochgerechnet. Zudem wurden 95 %-ige Konfidenzintervalle der Inzidenz-Daten angegeben, die nach dem *Clopper-Pearson*-Intervall berechnet wurden [87].

Ergebnisse Inzidenz

Die Inzidenz der Grunderkrankung *hereditäre Amyloidose* (ICD-10-GM E85.0, E85.1 und E85.2), stratifiziert nach Alter und Geschlecht, ist nachfolgend in Tabelle 3-3 hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2015) dargestellt.

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Inzidenz der Personen in Deutschland mit diagnostizierter *hereditärer Amyloidose* (ICD-10-GM: E85.0, E85.1 und E85.2) als Grunderkrankung zum aktuellsten verfügbaren Bezugsjahr (2016)

Alter [Jahre]	männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI]	weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI]
< 17	293 [151; 512]	366 [205; 604]
17 - 24	n. e. [n. e.; n. e.]	195 [84; 385]
25 - 29	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
30 - 34	171 [69; 352]	n. e. [n. e.; n. e.]

Alter [Jahre]	männlich Fälle in Deutschland^a [95 %-KI]	weiblich Fälle in Deutschland^a [95 %-KI]
35 - 39	n. e. [n. e.; n. e.]	122 [40; 285]
40 - 44	146 [54; 319]	122 [40; 285]
45 - 49	n. e. [n. e.; n. e.]	146 [54; 139]
50 - 54	n. e. [n. e.; n. e.]	122 [40; 285]
55-59	146 [54; 319]	n. e. [n. e.; n. e.]
60-64	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
65-69	n. e. [n. e.; n. e.]	122 [40; 285]
70-74	n. e. [n. e.; n. e.]	122 [40; 285]
75-79	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
≥80	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Gesamt (≥17)	1.049 [759; 1.413]	1.293 [969; 1.692]
Inzidenz hereditäre Amyloidose in der deutschen Gesamtbevölkerung [95 %-KI]		
3.002 [2.495; 3.581]		
Quelle: [87] a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.175.700 Personen [89]. KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht evaluierbar		

Es wurden anhand der GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2016 insgesamt 3.002 inzidente Fälle (3,65/100.000 Einwohner) mit der Diagnose *hereditäre Amyloidose* als Grunderkrankung in Deutschland identifiziert.

Prävalenz der Grunderkrankung „hereditäre Amyloidose“

Die Datenbankanalyse zur Bestimmung der Prävalenz der Personen mit diagnostizierter Grunderkrankung *hereditäre Amyloidose* in Deutschland wurde für die Abrechnungsjahre 2014, 2015 und 2016 durchgeführt.

Aus dem Studienpool wurden alle Personen eingeschlossen, die

- im Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2016 einen der folgenden ICD-10-GM Codes im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen:
 - E85.0 Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.1 Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.2 Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet
- im gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2016) durchgängig beobachtbar waren, ausgenommen von jenen Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2016 verstorben sind.

Zur Hochrechnung der aus der Datenbankanalyse resultierenden Ergebnisse für das Jahr 2016 auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde die deutsche Gesamtbevölkerungszahl vom 31.12.2015 in Höhe von 82.175.700 Einwohnern herangezogen [89]. Analog zur Inzidenz-Berechnung wurden auch hierbei die 95 %-igen Konfidenzintervalle der Daten durch die Berechnung des *Clopper-Pearson*-Intervalls angegeben. Bei der Bestimmung der Prävalenz der Grunderkrankung für das Jahr 2016 wurden die Ergebnisse bezüglich des Alters und Geschlechts anhand der Verteilung dieser Charakteristika für das aktuellste verfügbare Jahr (2016) herangezogen. Prävalente Patienten wurden in der Analyse nach Geschlecht stratifiziert und entsprechend der Anzahl und des Anteils untersucht. Das Alter wurde zum 1. Januar 2016 bestimmt [87].

Ergebnisse Prävalenz

Die nach Alter und Geschlecht stratifizierten Ergebnisse zur Prävalenz der Grunderkrankung *hereditäre Amyloidose*, hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung (Stand: 31.12.2015), sind in der nachfolgenden Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der Prävalenz der Personen in Deutschland mit der Diagnose *hereditäre Amyloidose* (ICD-10-GM: E85.0, E85.1 und E85.2) als Grunderkrankung im Jahr 2016 auf Basis des Beobachtungszeitraumes von 2014-2016

Alter [Jahre]	männlich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI]	weiblich Fälle in Deutschland ^a [95 %-KI]
< 17	2.026 [1.613; 2.511]	1.879 [1.483; 2.349]

Alter [Jahre]	männlich Fälle in Deutschland^a [95 %-KI]	weiblich Fälle in Deutschland^a [95 %-KI]
17-24	561 [356; 842]	781 [534; 1.102]
25-29	317 [169; 543]	390 [223; 634]
30-34	464 [279; 724]	488 [298; 754]
35-39	512 [317; 783]	512 [317; 783]
40-44	586 [375; 871]	537 [336; 813]
45-49	366 [205; 604]	781 [534; 1.102]
50-54	464 [279; 724]	512 [317; 783]
55-59	439 [260; 694]	390 [223; 634]
60-64	220 [100; 417]	390 [223; 634]
65-69	439 [260; 694]	342 [187; 573]
70-74	220 [100; 417]	317 [169; 543]
75-79	342 [187; 573]	244 [117; 449]
≥80	n. e. [n. e.; n. e.]	122 [40; 285]
Gesamt (≥17)	5.003 [4.341; 5.737]	5.808 [5.094; 6.595]
Prävalenz hereditäre Amyloidose in der deutschen Gesamtbevölkerung [95 %-KI]		
14.716 [13.564; 15.938]		
Quelle: [87] a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 82.175.700 Personen [89]. KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht evaluierbar		

Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2016 eine Prävalenz von 14.716 Patienten mit der Diagnose *hereditäre Amyloidose* (17,91/100.000 Einwohner) ermittelt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung „hereditäre Amyloidose“

Die ermittelten und in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 dargestellten epidemiologischen Daten bilden die Prävalenz und Inzidenz der Personen mit der diagnostizierten Grunderkrankung *hereditäre Amyloidose* ab. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2016 eine Inzidenzrate von 3,65 pro 100.000 Einwohnern und eine Prävalenzrate von 17,91 pro 100.000 Einwohner in Bezug auf die diagnostizierte Grunderkrankung *hereditäre Amyloidose* ermittelt.

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.

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung zur Prävalenz der Personen mit diagnostizierter *hereditärer Amyloidose* bis zum Jahr 2022 wurden die Ergebnisse aus Abschnitt 3.2.3 über den beobachteten Zeitraum 2013 bis 2015 auf die nächsten fünf Jahre mittels linearer Regression extrapoliert. In der nachfolgenden Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse der Vorausberechnung der Prävalenz dargestellt.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz von Patienten mit diagnostizierter *hereditärer Amyloidose* in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	Prävalente Patienten mit hereditärer Amyloidose (Ergebnisse der InGef-Forschungsdatenbank)	Prävalente Patienten mit hereditärer Amyloidose pro 100.000 Einwohner
2013	496	14,75
2014	528	15,66
2015	559	16,45
2016	603	17,91
2017	k. A.	18,76
2018	k. A.	19,78
2019	k. A.	20,81
2020	k. A.	21,83
2021	k. A.	22,86
2022	k. A.	23,89

Quelle: [87]
InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; k. A.: Keine Angaben

Auf Basis der Prävalenz der Personen mit diagnostizierter *hereditärer Amyloidose* aus den Jahren 2013 bis 2016 wurde eine Vorausberechnung der Prävalenzentwicklung für die folgenden fünf Jahre durchgeführt. Anhand dieser Prognose kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz der Grunderkrankung über den Verlauf der Jahre 2017 bis 2022 konstant von circa 17,91 prävalenten Fällen mit diagnostizierter *hereditärer Amyloidose* pro 100.000 Einwohner (2016) auf voraussichtlich 23,89 prävalente Fälle pro 100.000 Einwohner steigen wird.

Wie eingangs beschrieben umfasst die Schätzung zur Prävalenzentwicklung zur hereditären Amyloidose in den kommenden Jahren sämtliche vererbaren Amyloidose-Formen. In den letzten Jahren wurde dennoch insbesondere im Bereich hATTR-Amyloidose Forschungs- und Aufklärungsarbeit betrieben, was u. a. auch durch die Gründung der Organisation ATTReuNET und deren Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufenen Polyneuropathie deutlich wird [2]. Daher ist bezüglich der Prävalenzrate diagnostizierter hATTR-Amyloidosefälle ebenfalls von einem leichten Anstieg auszugehen, da durch das gesteigerte Bewusstsein für die Erkrankung diese wahrscheinlich besser bzw. früher diagnostiziert werden kann. Das frühzeitige genetische Testen bzw. präsymptomatische Untersuchungen von Patienten mit hohem Krankheitsrisiko (wie nahen Verwandten von betroffenen Patienten, siehe Abschnitt 3.2.1.3), das sowohl von europäischen als auch von deutschen Experten empfohlen wird [47, 48], kann ebenfalls zu höheren Diagnoseraten und somit zu einer höheren Prävalenz von Personen mit der Diagnose hATTR-Amyloidose führen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Patisiran	Erwachsene hATTR- Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Erheblich	110 (40 bis 240)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Patisiran erfolgte, wie zuvor die Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung, auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank [87]. Auch hierbei wurden die 95 %-igen Konfidenzintervalle der ermittelten Daten durch die Berechnung des *Clopper-Pearson*-Intervalls angegeben. Zur Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation von Patisiran in der GKV im Jahr 2016 wurde in einem ersten Schritt die Zahl der Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung berechnet, bei denen eine diagnostizierte hATTR-Amyloidose vorliegt. Ausgehend von der Anzahl an Personen mit Diagnose hATTR-Amyloidose wurde die Anzahl symptomatischer Patienten anhand der Zuteilung zu den FAP-Stadien ermittelt. Von den symptomatischen Patienten wurden jene bestimmt, die eine Polyneuropathie des Stadiums 1 oder 2 aufwiesen. In einem weiteren Schritt wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Patisiran (erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [80]) in der gesamten GKV-Population errechnet (GKV-Zielpopulation von Patisiran). Die Herleitung der Zielpopulation und der GKV-Zielpopulation ist in der nachfolgenden Abbildung 3-2 dargestellt.

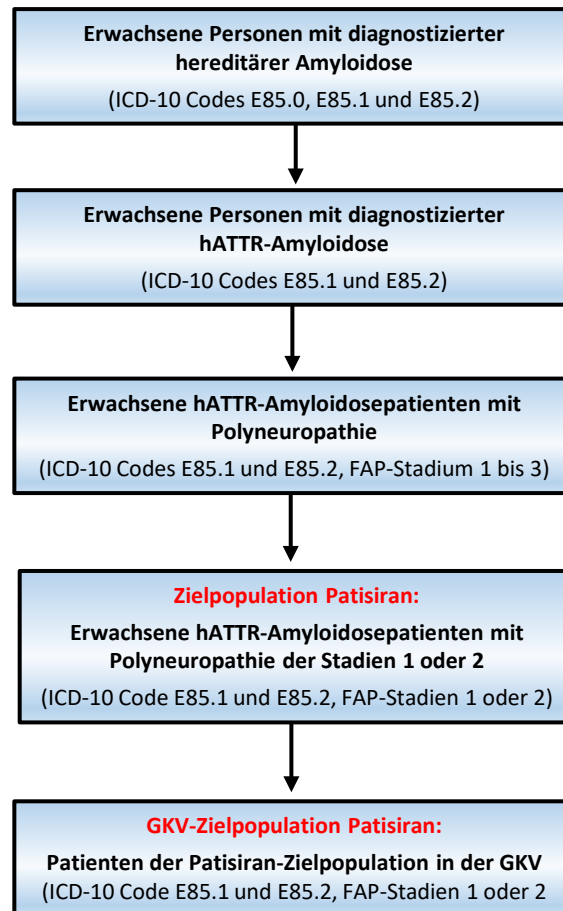


Abbildung 3-2: Übersicht des strategischen Vorgehens zur Herleitung der Zielpopulation von Patisiran sowie der GKV-Zielpopulation von Patisiran.

Ermittlung der erwachsenen Personen mit diagnostizierter hATTR-Amyloidose in der deutschen Gesamtbevölkerung und in der GKV im Jahr 2016

Gemäß der Fachinformation wird Patisiran angewendet „zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ [80]. Die Anzahl der Personen mit Diagnose hATTR-Amyloidose wurde für das Bezugsjahr 2016 ermittelt [87]. Dabei wurden alle Personen der InGef-Forschungsdatenbank eingeschlossen, die

- im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 mindestens einen der folgenden ICD-10-GM Codes im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen:
 - E85.1 Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose
 - E85.2 Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet

- im gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016) durchgängig beobachtbar waren, ausgenommen von jenen Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2016 verstorben sind
- zum 31. Dezember 2015 mindestens 17 Jahre alt waren.

Die Hochrechnung der Personen mit diagnostizierter hATTR-Amyloidose für das Jahr 2016 erfolgte für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie für die GKV-Versichertenpopulation. Dabei betrug die zugrundeliegende deutsche Gesamtbevölkerung am 31. Dezember 2015 82.175.700 Personen, die GKV-Versichertenpopulation umfasste 70.728.000 Versicherte (86,1 % der deutschen Gesamtbevölkerung).

Ermittlung erwachsener hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 in der deutschen Gesamtbevölkerung (Zielpopulation Patisiran) und in der GKV-Versichertenpopulation (GKV-Zielpopulation Patisiran)

Die Anzahl der Personen mit diagnostizierter hATTR-Amyloidose wurde weiter bezüglich der Symptomatik untersucht, da asymptomatische Mutationsträger nicht behandelt werden [47, 48].

Ob eine Person mit der Diagnose hATTR-Amyloidose unter der Erkrankung leidet und somit krankheitsbedingte polyneuropathische Symptome aufweist, ist durch die Einteilung der Patienten nach FAP-Klassifikation ersichtlich (siehe Abschnitt 3.2.13, Tabelle 3-1). Hierbei sind Personen mit der Diagnose hATTR-Amyloidose in FAP-Stadium 0 asymptomatische Mutationsträger. Die Zuteilung zu den FAP-Stadien 1-3 beschreibt hingegen die Schwere der polyneuropathischen Krankheitssymptomatik der Personen mit der Diagnose hATTR-Amyloidose. Aufgrund des kontinuierlich progredienten Charakters der krankheitsbedingten Polyneuropathie ist bei den symptomatischen Patienten eine Behandlung der hATTR-Amyloidose notwendig. Weisen diese symptomatischen hATTR-Amyloidosepatienten eine Polyneuropathie auf und befinden sich in den FAP-Stadien 1 oder 2, ist eine Behandlung mit Patisiran indiziert.

Zur Unterteilung der Personen mit der Diagnose hATTR-Amyloidose in die FAP-Stadien mussten die Patienten zusätzlich im Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016 durchgängig beobachtbar gewesen sein, ausgenommen von Personen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2016 verstorben waren. Dabei wurde die Zugehörigkeit der hATTR-Amyloidosepatienten zu den FAP-Stadien unter Berücksichtigung der FAP-Klassifizierungskriterien wie folgt bestimmt [87]:

- **FAP-Stadium 0:** Personen ohne Verschreibungen für eine medikamentöse Behandlung der hATTR-Amyloidose und ohne Verschreibung für Gehhilfen und Rollstühle im vollständigen Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016.
- **FAP-Stadium 1:** Personen mit mindestens einer Verschreibung für eine medikamentöse Behandlung der hATTR-Amyloidose, aber ohne eine Verschreibung für Gehhilfen und Rollstühle im vollständigen Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016.
- **FAP-Stadium 2:** Personen mit mindestens einer Verschreibung für Gehhilfen, aber keiner Verschreibung für Rollstühle, mit oder ohne Verschreibungen für eine medikamentöse Therapie der hATTR-Amyloidose im vollständigen Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016.
- **FAP-Stadium 3:** Personen mit mindestens einer Verschreibung für einen Rollstuhl, mit oder ohne Verschreibung für Gehhilfen, mit oder ohne Verschreibungen für eine medikamentöse Therapie der hATTR-Amyloidose im vollständigen Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016.

Die medikamentöse Therapie der hATTR-Amyloidose wurde anhand des folgenden ATC-Codes identifiziert:

- N07XX08 Tafamidis.

Da Tafamidis zum Analysezeitpunkt in Deutschland die einzig verfügbare medikamentöse Behandlungsoption in Deutschland darstellte und zudem gemäß den Angaben der Fachinformation ausschließlich für Patienten in FAP-Stadium 1 indiziert ist [65], wurden explizit Verschreibungen für dieses Arzneimittel für die Analyse herangezogen.

Die Verschreibung von Gehhilfen und Rollstühlen wurden anhand der Angaben des Heil- und Hilfsmittelkatalogs identifiziert [87].

Die Ermittlung der Anzahl der Zielpopulation von Patisiran (hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der FAP-Stadien 1 oder 2) wurde, analog zur Ermittlung aller Patienten mit diagnostizierter hATTR-Amyloidose, sowohl bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung als auch auf die GKV-Versichertenpopulation (Stand 31. Dezember 2015 [89, 90]), hochgerechnet [87].

Ergebnis zur Anzahl der Personen mit diagnostizierter hATTR-Amyloidose (unabhängig von der Behandlungsbedürftigkeit)

Die ermittelte Anzahl an Personen mit Diagnose hATTR-Amyloidose (E85.1 oder E85.2) ist altersstratifiziert hochgerechnet für sowohl die deutsche Gesamtbevölkerung als auch für die GKV-Versichertenpopulation im Bezugsjahr 2016 in der nachstehenden Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Hochrechnung der Anzahl an Personen mit Diagnose hATTR-Amyloidose in Deutschland im Jahr 2016

Alter [Jahre]	Deutschland Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI]	Deutschland GKV-Versichertenpopulation ^b [95 %-KI]
17-24	0 [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
25-29	0 [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
30-34	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
35-39	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
40-44	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
45-49	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
50-54	128 [47; 279]	110 [40; 240]
55-59	128 [47; 279]	110 [40; 240]
60-64	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
65-69	299 [163; 502]	257 [141; 432]
70-74	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
75-79	192 [88; 356]	165 [76; 314]
≥80	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Gesamt	1.218 [922; 1.577]	1.048 [794; 1.358]

Quelle: [87]

a: Die deutsche Gesamtbevölkerung betrug am 31. Dezember 2015 82.175.700 Personen [89].

b: Die GKV-Versichertenpopulation umfasste am 31. Dezember 2015 70.728.000 Versicherte (86,1 % der deutschen Gesamtbevölkerung) [90].

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht auswertbar

Die Untersuchungen ergaben, dass im Jahr 2016 etwa 1.218 erwachsene Personen [95 %-KI als Spanne: 922 bis 1.577] die Diagnose hATTR-Amyloidose in Deutschland aufwiesen. Dies entsprach einer Anzahl von etwa 1.048 erwachsenen Personen [95 %-KI als Spanne: 794 bis 1.358], die in der GKV versichert waren und eine diagnostizierte hATTR-Amyloidose aufwiesen.

Ergebnis zur Anzahl erwachsener hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 in der deutschen Gesamtbevölkerung (Zielpopulation Patisiran) und in der GKV-Versichertenpopulation (GKV-Zielpopulation Patisiran)

Die ermittelte Anzahl an Patienten mit hATTR-Amyloidose-bedingter Polyneuropathie im FAP-Stadium 1 oder 2 ist hochgerechnet sowohl für die deutsche Gesamtbevölkerung als auch für die GKV-Versichertenpopulation im Bezugsjahr 2016 in der nachstehenden Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Hochrechnung der Anzahl an symptomatischen hATTR-Amyloidosepatienten, für die eine Behandlung mit Patisiran indiziert ist, in Deutschland im Jahr 2016

FAP-Stadium	Anzahl Fälle in der InGef-Forschungsdatenbank (N)	Deutschland Gesamtbevölkerung ^a [95 %-KI]	Deutschland GKV-Versichertenpopulation ^b [95 %-KI]
Stadium 1	< 5 ^c	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Stadium 2	< 5 ^c	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Stadium 3	5	107 [35; 249]	92 [30; 215]
Behandlungsbedürftige hATTR-Amyloidosepatienten (Stadium 1-3)	11	235 [117; 420]	202 [101; 362]
Behandlungsbedürftige hATTR-Amyloidosepatienten in Stadium 1 und 2 (Zielpopulation)	6	128 [47; 279]	110 [40; 240]

Quelle: [87]

a: Die deutsche Gesamtbevölkerung betrug am 31. Dezember 2015 82.175.700 Personen [89].

b: Die GKV-Versichertenpopulation umfasste am 31. Dezember 2015 70.728.000 Versicherte (86,1 % der deutschen Gesamtbevölkerung) [90].

c: Aus Datenschutzgründen werden Fallzahlen zwischen 0 und 5 (1 bis 4) lediglich als < 5 angegeben.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht auswertbar

Aus Datenschutzgründen werden in der InGef-Forschungsdatenbank Fallzahlen, die zwischen null und fünf Patienten liegen, lediglich als < 5 angegeben. Dies traf bei der GKV-Routinedatenanalyse für die Fallzahlbestimmung der Patienten in FAP-Stadium 1 sowie in FAP-Stadium 2 zu (Tabelle 3-8). Daher konnte die genaue Anzahl der Patienten bzw. die exakte Verteilung der Patienten zum FAP-Stadium 1 und zum FAP-Stadium 2 nicht bestimmt werden. Folglich konnte zur Bestimmung der Patientenzahlen in FAP-Stadium 1 bzw. FAP-Stadium 2 im Einzelnen keine Hochrechnung durchgeführt werden. Da in der InGef-Forschungsdatenbank jedoch 5 Fälle von Patienten in Stadium 3 identifiziert werden konnten und die Datenbankanalyse insgesamt ergab, dass 11 Patienten eine durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie aufwiesen (Patienten in FAP-Stadium 1-3), konnte rückgeschlossen werden, dass sich insgesamt 6 Patienten in den FAP-Stadien 1 und 2 befanden. Diese Patienten wiesen gemäß der Analysekriterien eine durch die hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf, was der Indikation von Patisiran entspricht.

Die entsprechenden Hochrechnungen hierzu ergaben, dass im Jahr 2016 die Anzahl hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie in Stadium 1 oder 2 und damit die **Anzahl der Zielpopulation von Patisiran** innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung etwa **128 Patienten [95 %-KI als Spanne: 47 bis 279]** betrug.

Dies entsprach einer Anzahl von etwa **110 Patienten [95 %-KI als Spanne: 40 bis 240]** der **Zielpopulation** von Patisiran, die in der **GKV versichert** waren (**GKV-Zielpopulation**).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Erheblich	110 (40 bis 240)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Patisiran wird zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [80]. Hierbei handelt es sich um eine seltene und multisystemische Erkrankung, die aufgrund der einhergehenden rapiden Symptomverschlechterung letzten Endes fatal für die betroffenen Patienten ist. Neben den für die hATTR-Amyloidosepatienten sehr belastenden Symptomen geht die Erkrankung mit massiven Einschnitten der Lebensqualität und Autonomie der Patienten einher.

Es besteht daher in der Indikation hATTR-Amyloidose ein hoher Bedarf an kausalen Behandlungsmöglichkeiten, die ein effektives Aufhalten der symptomatischen Verschlechterung sowie eine langfristige Stabilisation bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ermöglichen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran als kausale Therapieoption zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 wurde auf Basis der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie APOLLO bewertet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4).

Anhand der Daten der APOLLO-Studie zeigte sich im Vergleich zur Kontrolltherapie für die Behandlung mit Patisiran eine überzeugend bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Aufhaltens, aber insbesondere auch bezüglich der Verbesserung der kontinuierlich fortschreitenden Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität. Dabei führte die Behandlung mit Patisiran nach 18 Monaten im Vergleich zu Behandlungsbeginn zu einer effektiven Stabilisierung bzw. Linderung der krankheitsbedingten schwerwiegenden und massiv belastenden Symptomatik. Diese Aspekte gelten als maßgebliche Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit hATTR-Amyloidose (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2). Es wurden durchgehend für alle symptombezogenen Morbiditätsendpunkte, insbesondere für den primären Endpunkt der Studie zur polyneuropathischen Symptomatik, signifikante sowie klinisch bedeutsame Vorteile der Patisiran-Behandlung gegenüber der Kontrolltherapie aufgezeigt. Demgegenüber ergaben die Analysen beim Vergleich mit der Placebo-basierten Kontrolltherapie zum Auftreten von UE keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Patisiran neben der krankheitsbedingten Symptomatik zu einem zusätzlichen Schaden führt.

In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit dem nebenwirkungsarmen Wirksamkeitsprofil, auch unter Berücksichtigung der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell limitierten therapeutischen Optionen, kann folglich für die gesamte Zielpopulation von Patisiran, welche erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 umfasst, von einem **erheblichen Zusatznutzen** durch die Behandlung mit dem Arzneimittel ausgegangen werden.

Die Größe der Zielpopulation von Patisiran in der GKV-Versichertenpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, bestimmt.

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.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden die verfügbaren Leitlinien zur Erkrankung sowie nach händischer Literaturrecherche im Internet relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und zur Epidemiologie der Erkrankung selektiert und verwendet. Zur Darstellung epidemiologischer Daten zur Inzidenz und Prävalenz der hereditären Amyloidose in Deutschland wurden die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen [87].

Um den Anteil an GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Patisiran zu identifizieren, wurde ebenfalls die GKV-Routinedatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen, wobei Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung, Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV als auch publizierte Informationen von Experten im Bereich hATTR-Amyloidose berücksichtigt wurden [47, 48, 87, 89, 90].

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. Adams D, Theaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Current neurology and neuroscience reports*. 2014;14(3):435.
2. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*. 2016;29 Suppl 1:S14-26.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:31.
4. Butler JS, Chan A, Costelha S, Fishman S, Willoughby JL, Borland TD, et al. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2016;23(2):109-18.
5. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(48):28932-43.
6. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2015;22(2):123-31.
7. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al. 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*. 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
8. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of medicine*. 2015;47(8):625-38.
9. Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2009;66(19):3095-101.
10. Colon W, Kelly JW. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry*. 1992;31(36):8654-60.
11. Longo Alves I, Hays MT, Saraiva MJ. Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Met119]transthyretin. *Eur J Biochem*. 1997;249(3):662-8.

12. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. *The American journal of cardiology*. 2011;108(2):285-9.
13. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.
14. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *European heart journal*. 2012;33(9):1120-7.
15. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clinic proceedings*. 1999;74(5):490-4.
16. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *The American journal of managed care*. 2017;23(7 Suppl):S107-S12.
17. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2451-66.
18. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2016;21(1):5-9.
19. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*. 2013;29(1):63-76.
20. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*. 2017;30(5):481-9.
21. Dohrn MF, Rocken C, De Bleecker JL, Martin JJ, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of neurology*. 2013;260(12):3093-108.
22. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of community genetics*. 2018;9(1):93-9.
23. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(24):2658-67.
24. Hund E. Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *The application of clinical genetics*. 2012;5:37-41.

25. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle & nerve*. 2009;40(3):363-70.
26. Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS((c))). *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2015;20(3):319-27.
27. Adams D, European Network for T-F. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current opinion in neurology*. 2016;29 Suppl 1:S1-2.
28. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC neurology*. 2017;17(1):181.
29. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
30. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *European heart journal*. 2016;37(23):1826-34.
31. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(10):528-40.
32. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of cardiovascular translational research*. 2015;8(2):117-27.
33. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart failure reviews*. 2015;20(2):163-78.
34. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(8):488-509.
35. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:61.
36. Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Morita H, Sumita N, Ikeda S. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2010;17(1):32-5.

37. Zambarakji HJ, Charteris DG, Ayliffe W, Luthert PJ, Schon F, Hawkins PN. Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(6):773-4.
38. Romero-Imbroda J, Sagarrio-Fustero T, Del Canto-Perez C. Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Journal of clinical neurology*. 2017;13(4):444-6.
39. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(8):1337-46.
40. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osorio H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(2):159-67.
41. Douglass C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN, Hadjivassiliou M. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(2):193-5.
42. Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, et al. Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(10):1463-6.
43. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, Ikeda S. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)2012.
44. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2012;79(6):733-48.
45. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2017;88(5):457-8.
46. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology*. 2013;260(11):2802-14.
47. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Current opinion in neurology*. 2016;29 Suppl 1:S27-35.
48. Schmidt HH, Barroso F, Gonzalez-Duarte A, Conceicao I, Obici L, Keohane D, et al. Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*. 2016;54(3):353-60.
49. Falk RH, Quarta CC, Dorbala S. How to image cardiac amyloidosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(3):552-62.

50. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, et al. Echocardiographic and biohumoral characteristics in patients with AL and TTR amyloidosis at diagnosis. *Clinical cardiology*. 2015;38(2):69-75.
51. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PloS one*. 2017;12(4):e0173086.
52. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*. 2017.
53. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). 2016.
54. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
55. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *Journal of the neurological sciences*. 2014;344(1-2):121-8.
56. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*. 2017;55(3):323-32.
57. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49(1):229-39.
58. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2014;19(2):104-14.
59. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
60. Ines M, Coelho T, Conceicao I, Ferreira LN, Carvalho M, Costa J. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Impact on Health-Related Quality of Life. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(7):A672.
61. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2016;23(3):194-202.

62. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2013;20(4):263-8.
63. Lee MH, Lee SP, Kim YJ, Sohn DW. Incidence, diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Korean circulation journal*. 2013;43(11):752-60.
64. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of internal medicine*. 1994;235(5):479-85.
65. Pfizer Ltd. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln. Oktober 2017.
66. Schönland S. O. Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie der Amyloidosen 2006; 103:[A2237-A44 pp.].
67. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European journal of neurology*. 2013;20(12):1539-45.
68. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2013;6(2):129-39.
69. Schwartz BG, Kuiper JJ, Klintmalm GB, Stone MJ, Schussler JM. Combined cardiac and liver transplantation for the treatment of familial amyloidosis. *Proceedings*. 2007;20(2):146-8.
70. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(3):282-92.
71. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(10):1229-35.
72. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourao L, Barroso E. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2009;22(2):165-71.
73. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(4):321-30.
74. Hsiao CY, Lee PH, Ho CM, Wu YM, Ho MC, Hu RH. Post-transplant malignancy in liver transplantation: a single center experience. *Medicine*. 2014;93(28):e310.

75. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005;11(6):612-20.
76. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG, Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant R. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. Transplantation. 2004;77(1):64-71.
77. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon BG, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2011;18(4):200-5.
78. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2007;14(4):277-82.
79. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. Neurology. 2010;75(4):324-7.
80. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATPRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
81. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (EU/3/11/857). 3. Mai 2017.
82. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes care. 2011;34(9):2054-60.
83. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis. 2017;24(3):194-204.
84. Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. Journal of neurology. 2017;264(2):268-76.

85. Lane T, Bangova A, Fontana M, Hutt DF, Strehina SG, Whelan CJ, et al. Quality of life in ATTR amyloidosis (Oral Presentation). *From: First European Congress on Hereditary ATTR amyloidosis. Orphanet journal of rare diseases.* 2015;10.
86. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68(2):161-72.
87. Xcenda GmbH. Analyse der Prävalenz und Inzidenz der hATTR-Amyloidose anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patisiran (*im Auftrag für Alnylam Germany GmbH*). 2018.
88. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2016;25(1):106-9.
89. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit 2015 - Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2016.
90. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Januar 2018). 2018.

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus ^a	17,38 Zyklen ^a	1 Tag pro Zyklus
Vergleichstherapie ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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.

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.

a: Es wird empfohlen, Patisiran via intravenöser Infusion alle drei Wochen zu verabreichen [2].

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 *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-10 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation erwachsener hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Patisiran

Die Angaben zur Behandlung mit Patisiran wurden der Fachinformation von Patisiran (ONPATTRO[®]) entnommen [2].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 (Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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)
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus ^a	17,38 ^a
Vergleichstherapie ^b	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<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> <p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.</p> <p>a: Es wird empfohlen, Patisiran via intravenöser Infusion alle drei Wochen zu verabreichen [2].</p> <p>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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde basierend auf der Fachinformation zu Patisiran berechnet [2]. Da gemäß den Angaben der Fachinformation Patisiran einmal am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus verabreicht werden soll und demnach ein Behandlungstag pro Behandlungszyklus anfällt, umfasst die Behandlung mit Patisiran 17,38 Behandlungstage pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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)
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	17,38 ^a	19,50 mg - 22,89 mg ^{a,b}	Jahresdurchschnittsverbrauch ^{c,d} : 338,93 mg - 397,85 mg
Vergleichstherapie ^e	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.

a: Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt gemäß den Angaben der Fachinformation 300 µg pro kg Körpergewicht, verabreicht via intravenöser Infusion alle drei Wochen. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg [2].

b: Die Dosierung von Patisiran basiert auf dem aktuellen Körpergewicht der Patienten [2]. Hierdurch variiert der Verbrauch des Arzneimittels patientenindividuell. Um dennoch eine realistisch zu erwartende Spanne des Patisiran-Verbrauches in Deutschland anzugeben, wurde zur Berechnung sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 76,3 kg (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes und der Körpergröße basieren auf dem Mikrozensus 2013 [3]) als auch das mediane Körpergewicht der APOLLO-Studienteilnehmer von 65,0 kg (Spanne: 36,2 kg – 110,3 kg [4]) herangezogen.

c: Zum Stand der Dossiereinreichung war noch keine DDD zu Patisiran offiziell verfügbar.

d: Patisiran ist verfügbar als 10 mg Durchstechflasche (DFL) mit 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [2].

e: 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 *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

DDD: *Defined Daily Dose*; DFL: Durchstechflasche; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ggf: Gegebenenfalls; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Patisiran wurde auf Basis der Angaben in der Fachinformation berechnet, da eine DDD hierzu aufgrund der kürzlich erteilten Zulassung (27.08.2018) noch nicht im ATC-Index von 2018 aufgeführt ist.

Da die Dosierung von Patisiran auf dem aktuellen Körpergewicht der hATTR-Amyloidosepatienten basiert, wird Patisiran in Abhängigkeit des Körpergewichtes der zu behandelnden Patienten verabreicht (300 µg pro kg Körpergewicht, jedoch max. 30 mg bei Patienten mit einem Gewicht von mindestens 100 kg) [2]. Hierdurch variiert der Verbrauch des Arzneimittels pro Behandlungstag sowie pro Jahr patientenindividuell. Bei der Berechnung zur patientenindividuellen Dosierung von Patisiran wurden in einem ersten Schritt die Angaben des Mikrozensus 2013 zum durchschnittlichen Körpergewicht (76,3 kg) von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland berücksichtigt [3]. Krankheitsbedingt leiden Patienten mit hATTR-Amyloidose jedoch oftmals an ungewolltem, teils massivem Untergewicht (Abschnitt 3.2.1.2.). Dies wird insbesondere beim Betrachten der großen Varianz des Körpergewichtes der APOLLO-Studienteilnehmer deutlich: Das Körpergewicht der Studienteilnehmer lag zwischen 36,2 kg und 110,3 kg, sodass der Median des Körpergewichtes aller APOLLO-Studienteilnehmer 65,0 kg betrug [4]. Zur Angabe einer realistischen Spanne des zu erwartenden Patisiran-Verbrauches, welche die Varianz bezüglich des Körpergewichtes der mit Patisiran zu behandelnden Patienten einbezieht, wurden daher die Studiendaten bezüglich des Körpergewichtes herangezogen. Daher wurden zur unteren Berechnungsgrenze die Angaben der APOLLO-Studie (Medianes Körpergewicht: 65,0 kg) und zur oberen Berechnungsgrenze die Angaben des Mikrozensus (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg) verwendet. Basierend auf diesen Angaben berechnet sich folgender durchschnittlicher Arzneimittelverbrauch pro Gabe bzw. pro Behandlungstag:

Untere Grenze der Spanne zum Verbrauch von Patisiran pro Behandlungstag

$0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ Patisiran x 65,0 kg medianes Körpergewicht =

19,50 mg Patisiran pro Behandlung

Obere Grenze der Spanne zum Verbrauch von Patisiran pro Behandlungstag

$0,3 \mu\text{g kg}^{-1}$ Patisiran x 76,3 kg durchschnittliches Körpergewicht =

22,89 mg Patisiran pro Behandlung.

Da ein Patient insgesamt 17,38 Behandlungen pro Jahr mit Patisiran erhält, beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Patisiran:

Untere Grenze der Spanne zum jährlichen Verbrauch von Patisiran

19,50 mg Patisiran pro Behandlung x 17,38 Behandlungen pro Jahr =

338,93 mg Patisiran pro Jahr

Obere Grenze der Spanne zum jährlichen Verbrauch von Patisiran

22,89 mg Patisiran pro Behandlung x 17,38 Behandlungen pro Jahr =
397,85 mg Patisiran pro Jahr.

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Patisiran nach Verdünnung (16 Stunden bei 2 bis 8°C oder Raumtemperatur [2]), ist anstatt des Milligramm-genauen Arzneimittel-Verbrauchs der Verbrauch an 10 mg Patisiran Durchstechflaschen (DFL) zur Berechnung des Verbrauchs von Patisiran heranzuziehen.

Tabelle 3-13: Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Behandlungstage pro Patient pro Zyklus	Verbrauch Patisiran pro Patient in mg pro Zyklus	Verbrauch Patisiran in Einzeldosis-DFL pro Patient pro Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch Patisiran pro Patient in mg pro Jahr	Verbrauch Patisiran in Einzeldosis-DFL pro Patient pro Jahr
1 Tag pro Zyklus ^a	19,5 mg - 22,76 mg ^{a,b}	2 - 3 ^{a,b,c}	17,38	338,93 mg - 397,85 mg	35 - 53 ^{a,b,c,d}

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt. Zur Berechnung des Patisiran- DFL Verbrauchs wurden die Angaben der Tabelle 3-10, Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 herangezogen.

a: Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt gemäß den Angaben der Fachinformation 300 µg pro kg Körpergewicht, verabreicht via intravenöser Infusion alle drei Wochen. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg [2].

b: Patisiran wird in Abhängigkeit des Körpergewichtes der Patienten verabreicht, wodurch der Verbrauch des Arzneimittels patientenindividuell variiert. Um dennoch eine realistisch zu erwartende Spanne des Patisiran-Verbrauches in Deutschland anzugeben wurde zur Berechnung sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 76,3 kg (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes und der Körpergröße basieren auf dem Mikrozensus 2013 [3]) als auch das mediane Körpergewicht der APOLLO-Studienteilnehmer von 65,0 kg (Spanne: 36,2 kg – 110,3 kg [4]) herangezogen.

c: Patisiran ist verfügbar als 10 mg Durchstechflasche (DFL) mit 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [2].

d: Die Angaben zur Anzahl der jährlich zu verbrauchenden Patisiran-DFL wurden auf ganze DFL aufgerundet.

DFL: Durchstechflasche; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter

Pro Verabreichung bzw. pro Behandlungstag werden somit 2 bis 3 DFL mit Patisiran benötigt. Da die Patienten jährlich 17,38 Verabreichungen erhalten, was 17,38 Behandlungstagen pro Jahr entspricht, beträgt der **jährliche Verbrauch von Patisiran 35 bis 53 DFL pro Patient.**

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Angaben beziehen sich auf die entsprechenden Angaben der Fachinformation von Patisiran [2]. Da sich die Dosierung von Patisiran gemäß der Angaben der Fachinformation nach dem Körpergewicht der Patienten in Kilogramm richtet, wurden die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland gemäß den Angaben des aktuellsten verfügbaren Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen [3].

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Patisiran (ONPATTRO®)	10.464,62 € je 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 DFL, PZN: 14362735)	9.865,80 €
Vergleichstherapie ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: [5] (Stand: 01.10.2018)</p> <p>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. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>DFL: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; PZN: Pharmazentralnummer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.10.2018) entnommen [5]. Bei der Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. Derzeit ist für Patisiran (ONPATTRO®) eine Packungsgröße (Einzeldosis-DFL) mit einer Wirkstärke von 10 mg/DFL auf dem Markt verfügbar und ist demnach für die Berechnung heranzuziehen.

Der Apothekenabgabepreis von Patisiran beträgt 10.464,62 Euro pro Einzeldosis-DFL à 10 mg (Tabelle 3-14).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (8.529,41 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V = 597,06 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V = 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV folgende Arzneimittelkosten pro Patisiran-Einzeldosis-DFL nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

9.865,80 €

Tabelle 3-15: Berücksichtigte gesetzlich vorgeschriebene Rabatte bei der Berechnung der GKV-Kosten von Patisiran

Patisiran (ONPATTRO®) 10 mg Einzeldosis-DFL	Kosten in Euro
Apothekenabgabepreis (AAP) inkl. MwSt.	10.464,62 €
Herstellerrabatt ^a	-597,06 €
Apothekenabschlag ^b	-1,77 €
AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<u>9.865,80 €</u>
a: 7 % auf den Herstellerabgabepreis (8.529,41 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz). b: Nach § 129 Abs. 2 SGB V, sowie § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V. AVP: Apothekenverkaufspreis; DFL: Durchstechflasche(n); MwSt.: Mehrwertsteuer	

Da gemäß den Angaben aus Tabelle 3-13 pro Behandlungstag 2 bis 3 DFL von Patisiran benötigt werden, entspricht dies **Arzneimittelkosten von Patisiran** für die GKV von **19.731,59 Euro bis 29.597,39 Euro pro Patient pro Behandlungstag bzw. 21-Tage-Zyklus.**

Da der Patient an insgesamt 17,38 Tagen pro Jahr behandelt wird und somit 35 bis 52 DFL Patisiran erhält, ergeben sich hieraus für die GKV Arzneimittelkosten von Patisiran von **342.953,86 Euro bis 514.430,79 Euro pro Patient pro Jahr.**

Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten pro Patient von Patisiran für die GKV pro Zyklus und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie	Kosten Patisiran-DFL nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Verbrauch Patisiran-DFL pro Patient pro Zyklus	Arzneimittelkosten Patisiran pro Patient pro Zyklus in Euro	Arzneimittelkosten Patisiran pro Patient pro Jahr in Euro
Patisiran (ONPATTRO®)	9.865,80 €	2 - 3 ^{a,b}	19.731,59 € 29.597,39 €	342.953,86 € 514.430,79 €

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten von Patisiran wurden die Angaben der Tabelle 3-13, Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 herangezogen.

a: Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt gemäß den Angaben der Fachinformation 300 µg pro kg Körpergewicht, verabreicht via intravenöser Infusion alle drei Wochen. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg [2].

b: Die Dosierung von Patisiran basiert auf dem aktuellen Körpergewicht der Patienten [2]. Hierdurch variiert der Verbrauch des Arzneimittels patientenindividuell. Um dennoch eine realistisch zu erwartende Spanne des Patisiran-Verbrauchs in Deutschland anzugeben, wurde zur Berechnung sowohl das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 76,3 kg (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes und der Körpergröße basieren auf dem Mikrozensus 2013 [3]) als auch das mediane Körpergewicht der APOLLO-Studienteilnehmer von 65,0 kg (Spanne: 36,2 kg – 110,3 kg [4]) herangezogen. Daher erhalten die Patienten pro Behandlungstag 2 bis 3 DFL Patisiran.

c: Patisiran ist verfügbar als 10 mg Durchstechflasche (DFL) mit 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [2].

DFL: Durchstechflasche; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung von Patisiran 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
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Herstellung einer parenteralen Patisiran-Lösung	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,38
		Verabreichung von intravenösen Kortikosteroiden (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,38
		Verabreichung von oralem Paracetamol (500 mg)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,38

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
		Verabreichung von intravenösem H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,38
		Verabreichung von intravenösem H2-Blocker [Ranitidin 50 mg oder Äquivalent]	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,38
Vergleichstherapie ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.</p> <p>a: 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 wurde nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; NaCl: Natriumchlorid; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-17 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Patisiran orientiert sich an den Angaben der entsprechenden Fachinformation [2].

Herstellung einer parenteralen Patisiran-Lösung

Patisiran ist ein siRNA-basiertes Arzneimittel, welches intravenös verabreicht wird. Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die parenterale Patisiran-Lösung unter „sonstige parenterale Zubereitungen“ zu fassen, welche pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 54,00 Euro abrechnungsfähig ist [6]. Pro Behandlungstag fällt daher eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung an. Folglich werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten 17,38-mal zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bezüglich der Herstellung der parenteralen Patisiran-Lösung angesetzt.

Prämedikation

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (*Infusion Related Reactions*, IRR) zu senken, wird in der Fachinformation von Patisiran eine Prämedikation vor der Verabreichung der Patisiran-Infusion empfohlen [2]. Dabei sollte jedes der folgenden Arzneimittel mindestens 60 Minuten vor der Verabreichung der Patisiran-Infusion verabreicht werden:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöser H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Intravenöser H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent).

Bei Prämedikationspräparaten, die intravenös nicht verfügbar sind oder nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral verabreicht werden [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Patisiran-Lösung ^a	54,00 €
Verabreichung von 10 mg Dexamethason z. B. PZN: 13721936	108,27 ^b [1,77 ^c ; 8,51 ^d]
Verabreichung von 500 mg Paracetamol (oral) z. B. PZN: 08999345	10,66 ^b [1,77 ^c ; 0,12 ^d]
Verabreichung von H1-Blocker z. B. PZN: 02337666	14,46 [1,77 ^c ; 1,24 ^{e,f}]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung von H2-Blocker z.B. PZN: 07277526	17,38 ^g [1,77 ^c ; 0,70 ^d]
<p>a: Die Angaben sind der Anlage 3 zur Hilfstaxe entnommen [6]. b: Festbetrag Stufe 1 abzüglich der angegebenen Rabatte [7]. c: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung. d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. e: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers. f: Rabatt durch Preisermäßigung § 130a Absatz 3a SGB V. g: Festbetrag Stufe 2 abzüglich der angegebenen Rabatte [7]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Als Grundlage zur Ermittlung der zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen, die im Rahmen der Behandlung mit Patisiran gemäß den Angaben der Fachinformation anfallen [2], wurden die einzelnen Fachinformationen der hier aufgeführten Wirkstoffe [8-11] sowie die Angaben zu Festbeträgen [7] als auch die Hilfstaxe bezüglich der parenteralen Zubereitung von Patisiran herangezogen [6].

Bei der Kostenermittlung der Prämedikation wurden dabei die Berechnungen auf Basis der wirtschaftlichsten Packungsgrößen vorgenommen. Die Preise beziehen sich auf die Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 01.08.2018.

Herstellung einer parenteralen Patisiran-Lösung

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die parenterale Patisiran-Lösung unter „sonstige parenterale Zubereitungen“ zu fassen, welche pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 54,00 Euro abrechnungsfähig ist [87].

Prämedikation Kortikosteroid (10 mg Dexamethason oder Äquivalent), intravenös

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Prämedikation Kortikosteroid wurde 10 mg Dexamethason herangezogen. Gemäß Lauer-Taxe (Stand: 19.07.2018) ist derzeit kein Dexamethason zu 10 mg i.v. auf dem deutschen Markt verfügbar. Aufgrund des Hinweises in der Fachinformation von Patisiran, dass bei nicht Verfügbarkeit ein Äquivalent auch peroral verwendet werden kann [2], werden die Kosten für Dexamethason in Tablettenform herangezogen. Auf dem deutschen Markt steht derzeit kein Arzneimittel mit Dexamethason in einer Dosierung von 10 mg per oral zur Verfügung. Es werden folglich die Kosten für Dexamethason 20 mg Tabletten herangezogen.

Im Folgenden werden die Kosten für Dexamethason TAD[®] 20 mg mit 50 Tabletten (PZN: 13721936) herangezogen. Gemäß entsprechender Fachinformation lassen sich die Tabletten in gleiche Hälften teilen, um weitere Wirkstoffmengen zur Verfügung zu stellen. Folglich wird davon ausgegangen, dass pro Patient pro Anwendung eine halbe Tablette Dexamethason TAD[®] 20 mg verwendet wird.

Der Apothekenverkaufspreis beträgt 118,55 € Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Dexamethason, Gruppe 2 (Stufe 1) zugeordnet [7]. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 118,55 €

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (85,08 €) nach § 130a Abs. 3b: 8,51 €
- Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 108,27 € pro Packung Dexamethason TAD[®] 20 mg Tabletten 50 Stück.

Prämedikation: Verabreichung von 500 mg Paracetamol (oral)

Im Folgenden werden exemplarisch die Kosten für Paracetamol STADA[®] 500 mg Tabletten 50 Stück (PZN: 08999345) herangezogen:

Der Apothekenverkaufspreis beträgt 14,99 € Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe Paracetamol, Gruppe 1A (Stufe 1) zugeordnet [7]. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 12,55 €

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (1,24 €) nach § 130a Abs. 3b: 0,12 €
- Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 10,66 € für Paracetamol STADA[®] 500 mg Tabletten 50 Stück.

Verabreichung von H1-Blocker [50 mg Diphenhydramin oder Äquivalent] (intravenös)

Diphenhydramin steht auf dem deutschen Markt in einer Dosierung von 50 mg lediglich peroral zur Verfügung. Als Äquivalent wird in vorherigen G-BA Beschlüssen zum Zusatznutzen von anderen Arzneimitteln hier Dimetinden 1 mg/10 kg Körpergewicht betrachtet [12, 13]. Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eines H1-Antihistaminikums werden daher die Kosten für Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung (4 ml Ampullen à 4 mg) fünf Ampullen (PZN: 02337666) herangezogen. Folglich wird davon ausgegangen, dass aufgrund des durchschnittlichen Körpergewichtes in Deutschland gemäß Mikrozensus (76,3 kg) und aufgrund der Angaben zum medianen Körpergewicht der APOLLO-Studienteilnehmer (65,0 kg) pro Patient pro Anwendung zwei Ampullen Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung verwendet werden.

Der Apothekenverkaufspreis beträgt 17,47 €

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5,13 €) nach § 130a Abs. 1: 0,36 €
- Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a: 0,88 €
- Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 14,46 € pro Packung Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung fünf Stück.

Verabreichung von H2-Blocker [50 mg Ranitidin oder Äquivalent] (intravenös)

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eines H2-Antihistaminikums werden die Kosten für Ranitic® 150 mg mit 100 Filmtabletten (PZN: 07277526) herangezogen. Folglich wird davon ausgegangen, dass pro Patient pro Anwendung eine Filmtablette Ranitic® 150 mg verwendet wird.

Der Apothekenverkaufspreis beträgt 19,85 €. Das Arzneimittel ist der Festbetragsgruppe H2-Antagonisten, Gruppe 1A (Stufe 2) zugeordnet. Der Festbetrag des Arzneimittels liegt bei 19,85 €

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Herstellerabgabepreis (7,01 €) nach § 130a Abs. 3b: 0,70 €
- Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 17,38 € pro Packung Ranitic® 150 mg Filmtabletten 100 Stück.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (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 3-19: 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 ^b
Patisiran	Erwachsene hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Herstellung einer parenteralen Lösung	938,57 €	37.542,86 € - 225.257,14 €
		Kortikosteroid	18,82 €	752,73 € - 4.516,41 €
		Paracetamol	3,71 €	148,22 € - 889,35 €
		H1-Blocker	100,53 €	4.021,26 € - 24.127,54 €
		H2-Blocker	3,02 €	120,83 € - 724,99 €
		Insgesamt	1.064,65 €	42.585,91 € - 255.515,43 €
Vergleichstherapie ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.

a: 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 wurde nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

b: Die Zielpopulation von Patisiran wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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

Zur Behandlung der Patienten mit Patisiran fallen durch die parenterale Zubereitung der Wirkstoff-Infusion und durch die empfohlene Prämedikation **Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Höhe von 1.064,65 Euro pro Patient pro Jahr** an. Die jährlichen Kosten pro Patient für die parenterale Zubereitung von Patisiran bzw. für die einzelnen Arzneimittel der Prämedikation sind in Tabelle 3-19 dargestellt und ergeben sich aus den Kosten pro Patient pro Behandlungstag multipliziert mit den Behandlungstagen pro Jahr (17,38 Behandlungen). Die Berechnungen zu den Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen pro Behandlungstag und pro Jahr werden pro Patient im Folgenden näher erläutert.

Kosten der parenteralen Zubereitung pro Behandlungstag und Jahr

Pro Behandlungstag fallen Kosten in Höhe von 54,00 Euro für die Zubereitung einer parenteralen Patisiran-Behandlung an.

Daher betragen die jährlichen Kosten durch die parenterale Zubereitung der Patisiranlösung pro Patient:

54,00 Euro x 17,38 Behandlungen pro Jahr = 938,57 Euro.

Kosten der Prämedikation mit Dexamethason pro Behandlungstag und Jahr

Wie zuvor beschrieben wurde zur Berechnung der Prämedikationskosten mit Dexamethason die Kosten für Dexamethason 20 mg mit 50 Tabletten pro Packung herangezogen. Dabei wurde erwogen, dass pro Patient pro Anwendung eine halbe Tablette Dexamethason 20 mg verwendet wird.

Daher werden pro Behandlungstag 0,01 Packungen Dexamethason 20 mg benötigt, die Kosten pro Packung betragen nach Abzug der Rabatte und unter Berücksichtigung des Festbetrages 108,27 Euro (Tabelle 3-18). Die Kosten pro Patient betragen daher 1,08 Euro pro Behandlungstag.

Somit betragen die jährlichen Kosten der Prämedikation mit Dexamethason:

1,08 Euro x 17,38 Behandlungen pro Jahr = 18,82 Euro.

Kosten der Prämedikation mit Paracetamol pro Behandlungstag und Jahr

Gemäß den vorherigen Angaben wurden zur Berechnung der Kosten zur Prämedikation mit Paracetamol die Kosten für Paracetamol 500 mg Tabletten 50 Stück pro Packung herangezogen. Dabei wurde angenommen, dass pro Patient eine Tablette Paracetamol 500 mg verwendet wird.

Daher werden pro Behandlungstag 0,02 Packungen Paracetamol 500 mg benötigt. Die Kosten pro Packung betragen nach Abzug der Rabatte und unter Berücksichtigung des Festbetrags 10,66 Euro (Tabelle 3-18). Die Kosten pro Patient betragen daher 0,21 Euro pro Behandlungstag.

Somit betragen die jährlichen Kosten der Prämedikation mit Paracetamol:

0,21 Euro x 17,38 Behandlungen pro Jahr = 3,71 Euro.

Kosten der Prämedikation mit Dimetinden als H1-Blocker pro Behandlungstag und Jahr

Zur Berechnung der Prämedikationskosten mit einem H1-Blocker wurden die Kosten für Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung (4 ml Ampullen à 4 mg) mit fünf Ampullen pro Packung herangezogen. Dabei wurde angenommen, dass ein Patient pro Behandlungstag zwei Ampullen benötigt.

Daher werden pro Behandlungstag 0,4 Packungen Fenistil® 1 mg/ml Injektionslösung benötigt, die Kosten pro Packung betragen nach Abzug der Rabatte 14,46 Euro (Tabelle 3-18). Die Kosten pro Patient betragen daher 5,78 Euro pro Behandlungstag.

Somit betragen die jährlichen Kosten der Prämedikation mit einem H1-Blocker:

14,46 Euro x 17,38 Behandlungen pro Jahr = 100,53 Euro.

Kosten der Prämedikation mit Ranitidin als H2-Blocker pro Behandlungstag und Jahr

Zur Berechnung der Kosten zur Prämedikation mit einem H1-Blocker wurden die Kosten für Ranitidin 150 mg mit 100 Filmtabletten pro Packung berücksichtigt. Dabei wurde gemäß vorheriger G-BA Beschlüsse angenommen, dass die Behandlung mit einer Tablette Ranitidin 150 mg pro Behandlungstag äquivalent zur Behandlung mit 50 mg Ranitidin intravenös ist.

Daher werden pro Behandlungstag 0,01 Packungen Ranitidin 150 mg benötigt. Die Kosten pro Packung betragen nach Abzug der Rabatte und unter Berücksichtigung des Festbetrags 17,38 Euro (Tabelle 3-18). Die Kosten pro Patient betragen daher 0,17 Euro pro Behandlungstag.

Somit betragen die jährlichen Kosten der Prämedikation mit einem H2-Blocker:

0,17 Euro x 17,38 Behandlungen pro Jahr = 3,02 Euro.

Da die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen insgesamt 1.064,73 Euro pro Patient pro Jahr betragen, fallen für die **GKV-Zielpopulation** (Spanne: 40 bis 240 Patienten) **Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen von 42.585,91 Euro bis 255.515,43 Euro** an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) 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 3-20: 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Patisiran	Erwachsene hATTR- Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	<u>Arzneimittelkosten</u> <u>Patisiran:</u> 342.953,86 € 514.430,79 € <u>Kosten zusätzlicher</u> <u>GKV-Leistungen:</u> 1.064,65 € Gesamt: 344.018,51 €- 515.495,44 €	<u>Arzneimittelkosten</u> <u>Patisiran:</u> 13.718.154,49 € 123.463.390,41 € <u>Kosten zusätzlicher</u> <u>GKV-Leistungen:</u> 42.585,91 €- 255.515,43 € Gesamt: 13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €
Vergleichstherapie ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt. a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Die Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die GKV-Zielpopulation, die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet wurde. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wurden die Angaben zu den jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient aus Tabelle 3-16 (342.953,86 € bis 514.430,79 €) und die jährlichen Kosten der GKV-Zusatzleistungen pro Patient aus Tabelle 3-19 (1.064,65 €) herangezogen. Insgesamt betragen daher die Patisiran-Jahrestherapiekosten pro Patient 344.018,51 Euro bis 516.495,44 Euro.

Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation von Patisiran wurden die Patisiran-Jahrestherapiekosten pro Patient (344.018,51 € bis 516.495,44 €) mit der Spanne der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten GKV-Zielpopulation von Patisiran (40 bis 240 Patienten) multipliziert.

Anhand der Berechnungen belaufen sich die theoretischen **Jahrestherapiekosten der Behandlung mit Patisiran für die gesamte GKV-Zielpopulation auf 13.760.740,40 Euro bis 123.718.905,84 Euro.**

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.

Marktanteile

Derzeit sind in Deutschland keine medikamentösen Optionen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie in Stadium 1 oder 2 etabliert. Tafamidis, ein Arzneimittel welches seit 2011 in Deutschland verfügbar ist und damit bereits im Versorgungskontext verwendet wird, ist lediglich zur Behandlung mild ausgeprägter krankheitsbedingter Polyneuropathie (Stadium 1) zugelassen. Daher werden hATTR-Amyloidosepatienten mit Polyneuropathie in Stadium 2 gemäß Label nicht mit Tafamidis behandelt. Die EMA hat kürzlich eine Zulassung für Inotersen, ein *Antisense*-Oligonukleotid-basiertes Arzneimittel zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hATTR-Amyloidosepatienten, erteilt [14]. Daher ist unklar, inwieweit sich die Verfügbarkeit von Inotersen auf die Versorgungssituation der GKV-Zielpopulation von Patisiran auswirkt.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wird davon ausgegangen, dass die Marktanteile von Patisiran im ersten Jahr nach Zulassung bis Ende 2019 bei etwa 40 % liegen. Für die folgenden Jahre ab 2020 wird ein nahezu konstanter Versorgungsanteil von etwa 60 % angenommen.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß den Angaben der Fachinformation von Patisiran sind bis auf Hypersensitivität auf den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels keine weiteren Kontraindikationen genannt. Daher kann angenommen werden, dass prinzipiell alle Patienten der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Patisiran geeignet sind.

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.

Gegenüber den in Abschnitt 3.3.5 dargestellten maximalen Jahrestherapiekosten werden aufgrund der zu erwartenden Marktanteile von Patisiran voraussichtlich geringere Gesamtkosten erwartet.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten von Patisiran wurden für alle Patienten in der GKV-Population, die unter einer durch die hATTR-Amyloidose hervorgerufene Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 leiden, berechnet. Da aber aus den zuvor erläuterten Aspekten zu den Marktanteilen von Patisiran abgeleitet werden kann, dass im deutschen Versorgungskontext nur ein Teil dieser Patienten mit Patisiran behandelt wird (Versorgungsanteile innerhalb des ersten Jahres nach Zulassung etwa 40 %; in den darauffolgenden Jahren etwa 60 %), ist folglich anzunehmen, dass die tatsächlichen Jahrestherapiekosten deutlich geringer sein werden als zuvor berechnet und dargestellt. Daher werden nachfolgend die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der potenziellen Versorgungsanteile für das erste Jahr nach Marktzulassung (Versorgungsanteil etwa 40 %) und für die darauf folgenden Jahre (Versorgungsanteil etwa 60 %) berechnet (Tabelle 3-21).

Es ist demnach anzunehmen, dass im ersten Jahr nach der Zulassung die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten von Patisiran zwischen 5.504.296,16 Euro bis 49.487.562,34 Euro liegen. In den darauffolgenden Jahren liegen die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten bei etwa 8.256.444,24 Euro bis 74.231.343,50 Euro.

Tabelle 3-21: Patisiran-Jahrestherapiekosten für die GKV nach Zulassung des Arzneimittels unter Berücksichtigung voraussichtlicher Marktanteile

Patisiran-Jahrestherapiekosten für die GKV-Zielpopulation [Min; Max] in Euro ^a	Voraussichtliche Marktanteile		Patisiran-Jahrestherapiekosten in Euro für die GKV-Zielpopulation bei Berücksichtigung der voraussichtlichen Marktanteile
	Zeitraum nach Zulassung	Anteil in Prozent [%]	
13.760.740,40 €- 123.718.905,84 €	1. Jahr (bis Ende 2019)	40	5.504.296,16 €- 49.487.562,34 €
	Folgejahre (ab 2020)	60	8.256.444,24 €- 74.231.343,50 €

Quelle: Die Berechnungen zu dieser Tabelle sind zur Nachvollziehbarkeit unter [1] hinterlegt.
a: Die Jahrestherapiekosten entsprechen jenen, die in Tabelle 3-20 dargestellt sind.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum

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 Berechnungen zu den in Abschnitt 3.3 dargestellten Kosten wurden in Microsoft Excel [1] erstellt und basieren, sofern nicht anders angegeben, auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Kosten auf zwei Nachkommastellen gerundet angegeben. Angaben zu Patientenzahlen oder DFL werden anhand ganzer Zahlen gemacht.

Die Angaben zur Dosierung und zum Behandlungsschema der Patisiran-Behandlung stammen aus der entsprechenden Fachinformation.

Zur Berechnung des Körpergewichts-abhängigen Verbrauches von Patisiran wurden sowohl die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland gemäß Mikrozensus als auch die Angaben aus dem Studienbericht der pivotalen APOLLO-Studie zum Körpergewicht der Studienteilnehmer herangezogen. Zudem wurden in Bezug auf die Prämedikation die entsprechenden Fachinformationen herangezogen.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen entstammen aus Alnylam-internen Schätzungen. Zudem wurde der *European Assessment Reports* (EPAR) von Inotersen herangezogen.

Der Umfang der GKV-Zielpopulation von Patisiran entsprach jenem, der in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 hergeleitet wurde.

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. Alnylam Germany GmbH. Herleitung und Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file. 2018.
2. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATTRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
3. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2014.
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-TTR02-004 Patisiran-LNP (ALN-TTR02) - APOLLO: A Phase 3, Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP). 2017.
5. WEBAPO Lauer-Taxe. Eintrag ONPATTRO® 2mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 01.10.2018.
6. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01.01.2015. 2015.
7. GKV Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsgrenzen. Stand 01.07.2018. 2018.
8. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. September 2017.
9. STADApHarm GmbH. Fachinformation Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten. Mai 2014.
10. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co KG. Fachinformation Fenistil® (Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung). Juni 2016.
11. Hexal AG. Fachinformation Ranitic® 150 mg und Ranitic® 300 mg Filmtabletten. Januar 2015.
12. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf.
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Tegsedi (Inotersen). 2018.

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.

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand der entsprechenden Angaben aus der Fachinformation von Patisiran dargestellt [1].

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 Dosis des Wirkstoffes 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 ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg.

Bei Patienten, die Patisiran erhalten, wird zu einer Ergänzung mit Vitamin A in einer Dosis von etwa 2.500 Internationalen Einheiten (IE) pro Tag geraten.

Versäumte Dosis

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1 x ONG und AST > 1 x ONG oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ONG und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patisiran wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, 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 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 ml/Min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patisiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht verwendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Erforderliche Prämedikation

Alle Patienten sollen vor der Verabreichung von Patisiran eine Prämedikation erhalten, um das Risiko von IRR zu senken. Jedes der folgenden Arzneimittel sollte am Tag der Patisiran-Infusion verabreicht werden, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn:

- 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).

Bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Wenn klinisch indiziert, können die Kortikosteroide in Schritten von höchstens 2,5 mg auf eine Minimaldosis von 5 mg Dexamethason (intravenös) oder Äquivalent reduziert werden. Vor jeder Verringerung der Kortikosteroidprämedikation sollte der Patient mindestens drei aufeinanderfolgende Infusionen von Patisiran ohne IRRs erhalten haben.

Zusätzliche oder höhere Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel können verabreicht werden, um bei Bedarf das Risiko von IRRs zu senken

Verabreichung des Wirkstoffes/ Art der Anwendung

Patisiran ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Patisiran muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.
- Es ist ein Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2-µm-Inline-Infusionsfilter aus Polyethersulfon enthält. Die verwendeten Sets und Leitungen müssen frei von Diethylhexylphthalat sein.
- Die verdünnte Patisiran-Lösung muss intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 ml/Min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend wird die Infusionsrate für den Rest der Infusion auf etwa 3 ml/Min erhöht. Die Infusionsdauer kann im Falle einer IRR verlängert werden.
- Patisiran muss über eine freie venöse Zugangsleitung verabreicht werden. Die Infusionsstelle muss während der Verabreichung auf eine mögliche Infiltration hin überwacht werden. Eine vermutete Extravasation sollte gemäß der lokalen Standardpraxis für nicht gewebeschädigende Substanzen behandelt werden.
- Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, nach der Infusion beobachtet werden.
- Nach Abschluss der Infusion sollte das intravenöse Verabreichungsset mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) gespült werden, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht wurde.

Eine Patisiran-Infusion zu Hause kann bei Patienten erwogen werden, die mindestens drei Infusionen in der Klinik gut vertragen haben. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Infusionen zu Hause erhält, sollte nach Beurteilung und Empfehlung von Seiten des behandelnden Arztes getroffen werden. Infusionen zu Hause sind von medizinischem Fachpersonal durchzuführen.

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusions-bedingte Reaktionen (IRR)

Bei mit Patisiran behandelten Patienten wurden IRRs beobachtet. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer IRR trat die erste IRR innerhalb der ersten zwei Infusionen auf. In klinischen Studien waren die häufigsten Symptome (bei $\geq 2\%$ der Patienten berichtet) von IRRs Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen.

Um das Risiko von IRR zu senken, sollten die Patienten am Tag der Patisiran-Infusion Arzneimittel zur Prämedikation erhalten, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn. Wenn es zu einer IRR kommt, sollte eine Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion sowie die Einleitung einer medizinischen Behandlung (z. B. Kortikosteroide oder sonstige symptomatische Behandlung), wie klinisch angezeigt, erwogen werden. Wenn die Infusion unterbrochen wird, kann die Wiederaufnahme bei einer langsameren Infusionsrate erwogen werden, nachdem die Symptome abgeklungen sind. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen IRR ist die Patisiran-Infusion abubrechen.

Manche Patienten mit IRR können möglicherweise zur Reduktion des Risikos von IRR von einer langsameren Infusionsrate oder zusätzlichen oder höheren Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel mit anschließender Infusionen profitieren.

Vitamin-A-Mangel

Durch Reduktion des Transthyretin-Proteins im Serum führt die Patisiran-Behandlung zu einer Verringerung der Vitamin-A-Spiegel (Retinol) im Serum. Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts sollten korrigiert werden. Okuläre Symptome oder Krankheitszeichen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels sollten vor der Einleitung der Therapie mit Patisiran beurteilt werden.

Patienten, die Patisiran erhalten, sollten eine tägliche perorale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2.500 IE pro Tag erhalten, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome entwickelt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder -perforation.

Die Vitamin-A-Spiegel im Serum sollten nicht als Grundlage der Vitamin-A-Ergänzung während der Therapie mit Patisiran verwendet werden.

In den ersten 60 Tagen der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Verbindung stehen. Vor der Einleitung einer Therapie mit Patisiran sollte somit eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden. Wenn eine Frau schwanger werden möchte, sollten Patisiran und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und der Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden. Eine Empfängnis sollte erst angestrebt werden, nachdem der Vitamin-A-Spiegel sich normalisiert hat.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte Patisiran abgesetzt werden. Die Vitamin-A-Ergänzung sollte während des ersten Trimenon ausgesetzt werden, es sei denn, die Schwangere zeigt klinische Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels. Liegen solche Anzeichen vor, sollte die Tagesdosis 2.500 IE pro Tag nicht übersteigen. Anschließend sollte die Vitamin-A-Ergänzung mit 2.500 IE pro Tag im zweiten und dritten Trimenon wieder aufgenommen werden, wenn der Vitamin-A-Spiegel im Serum sich nicht normalisiert hat, da im dritten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-A-Mangel besteht.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält 3,99 mg Natrium pro ml, was 0,2 % der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

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*. Das Endergebnis auf CYP2B6-Substrate (z. B. Bupropion und Efavirenz) *in vivo* ist nicht bekannt.

Test auf Vitamin A

Serum-Transthyretin ist ein Träger von Retinol-bindendem Protein, welches den Transport von Vitamin A im Blut ermöglicht. Die Behandlung mit Patisiran verringert den Transthyretin-Spiegel im Serum, was wiederum zu verringerten Spiegeln von Retinol-bindendem Protein und Vitamin A im Serum führt. Ohne das Retinol-bindende Protein können der Transport und die Gewebeaufnahme von Vitamin A jedoch über alternative Mechanismen stattfinden. Folglich spiegeln Labortests auf Vitamin A im Serum während der Behandlung mit Patisiran nicht die Gesamtmenge an Vitamin A im Körper wider, und sollten nicht als Leitfaden zur Vitamin-A-Ergänzung herangezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei einer Behandlung mit Patisiran sinkt der Vitamin-A-Spiegel im Serum. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel können mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor der Einleitung der Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Patisiran und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und der Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden. Eine Empfängnis sollte erst angestrebt werden, nachdem der Vitamin-A-Spiegel sich normalisiert hat.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Patisiran bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel, darf Patisiran während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Patisiran aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A-Spiegels und des Spiegels des thyrostimulierenden Hormons erfolgen. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte der Fetus engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Patisiran-Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Patisiran in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass geringe Mengen der Lipidkomponenten DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG in die Milch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Patisiran verzichtet werden soll / die Behandlung mit Patisiran 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

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Patisiran auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

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 folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Der EPAR liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

B. Bedingungen oder Einschränkung für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die zuvor beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen. Der EPAR liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vor.

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

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 Onpattro[®] in jedem der Mitgliedsstaaten (MS) muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde auf den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller weiteren Aspekten des Programms verständigen.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem MS, in dem Onpattro[®] vermarktet wird, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden, um eine sichere und nachhaltige Anwendung des Arzneimittels in häuslicher Umgebung sicherzustellen, sodass das schwerwiegende Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) verhindert und/oder verringert wird.

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal muss Informationen zu den folgenden Themen enthalten:

- Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause;
- Voraussetzungen für die Infusion zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitnahe Verabreichung der entsprechenden Prämedikation;
- Die angemessene Infusionsrate;
- Anzeichen und Symptome von IRRs;
- Erforderliche Maßnahme bei IRRs und im Notfall;
- Schritte zur Verhinderung zukünftiger IRRs;
- Gründe, aus denen medizinisches Fachpersonal abwägen sollten, ob der Patient die Infusionen zu Hause einstellen und zur Verabreichung der Infusionen in der Klinik zurückkehren sollte.

Das Schulungsmaterial für Patienten (ein Leitfaden für Infusionen zu Hause mit allen Schritten zur Verabreichung Infusionen zu Hause) muss Informationen zu den folgenden Themen enthalten:

- Wie wird eine Infusion verabreicht;
- Das Risiko des Auftretens von IRRs;
- Anzeichen und Symptome von IRRs;
- Patienten sollten unmittelbar das medizinische Fachpersonal informieren, wenn sie Anzeichen und Symptome von IRRs erfahren.

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die zuvor beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

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.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der zum Zeitpunkt der CHMP Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des europäischen EU-Risk Management Plans (Version 1.0) [2] beschrieben und werden zudem im European Public Assessment Report (EPAR) von Patisiran veröffentlicht:

Tabelle 3-22: Risk-Management-Plan

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (Risk Minimization Measures)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Activities)
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-related reactions; IRR)	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 bezüglich des Anteils an Patienten mit IRR, Häufigkeit von IRR sowie der Art und dem Schweregrad der IRR • Die Beschreibung der IRR ist dem Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation zu entnehmen • Patisiran sollte durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2) • Prämedikation wird benötigt; die empfohlene Medikation, die Dosierung sowie Angaben, wann diese verabreicht werden soll, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsanweisung beschrieben • Anweisungen zur vorgeschlagenen Flussrate der Patisiran-Infusion ist dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen • Empfehlungen zum medizinischen Umgang beim Auftreten, inklusive Unterbrechung oder Verlangsamung der Flussrate der Patisiran- 	<u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische und gezielte Nachbeobachtung von IRR <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (Risk Minimization Measures)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Activities)
	<p>Infusion und/oder der Einleitung medizinischer Maßnahmen ist dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen, ob Patienten mit IRR von geringen Flussraten der Patisiran-Infusion profitieren oder zusätzliche oder höhere Dosen an Prämedikation das Risiko von IRR reduzieren können, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben • Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Patisiran-Infusionen zu Hause erhält, kann erwogen werden, wenn der Patient mindestens drei Infusionen in der Klinik gut toleriert hat (Fachinformation Abschnitt 4.2). Infusionen zu Hause sollten von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden. • Legaler Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Pflegekräfte und Patienten zur sicheren und nachhaltigen ambulanten Verabreichung von Patisiran zu Hause 	
Vitamin A-Mangel	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der sekundäre Effekt von Patisiran auf die Serumkonzentration von Vitamin A ist in Abschnitt 4.5 und 5.1 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben • Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und Gebrauchsinformation Abschnitt 2 für Empfehlungen zur Korrektur der Vitamin A-Serumkonzentration, wenn der Wert unterhalb des Normalbereiches liegt oder Evaluierung zur 	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>)
	<p>Initiierung weiterer Behandlungsschritte bei okularen Symptomen aufgrund von Vitamin A-Mangel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 oder Gebrauchsinformation Abschnitt 2 bezüglich der Empfehlungen zur Vitamin A-Ergänzung in einer Dosis von etwa 2.500 IE pro Tag • In Abschnitt 4.5 und 4.5 der Fachinformation wird empfohlen, die Vitamin A-Ergänzung nicht über die Vitamin A-Serumkonzentration zu steuern • Wenn ein Patient okulare Symptome aufgrund eines möglichen Vitamin A-Defizites entwickelt (z. B. Nachtblindheit), wird eine Überweisung zur ophthalmologischen Abklärung empfohlen (Fachinformation Abschnitt 4.4) und den Patienten wird geraten, den behandelnden Arzt bezüglich möglicher Veränderungen der Sehkraft zu informieren (Abschnitt 2 der Gebrauchsanweisung) • Gemäß der Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation können Veränderungen des Vitamin A-Spiegels mit fetalen Missbildungen assoziiert sein. Frauen im gebärfähigen Alter sollten effektive Empfängnisverhütung anwenden. Unter den zuvor genannten Abschnitten sind weitere Informationen zur Überwachung des Vitamin A-Spiegels zur Vitamin A-Ergänzung während der Schwangerschaft genannt. • Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung 	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (<i>Risk Minimization Measures</i>)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (<i>Pharmacovigilance Activities</i>)
	<u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	
Starke Überempfindlichkeit	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.3 und Abschnitt 2 der Gebrauchsanweisung: Patisiran ist kontraindiziert bei Patienten mit starker Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung <u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> Spezifische und gezielte Nachbeobachtung von schwerwiegenden und schweren Ereignissen von Überempfindlichkeit <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine
Hepatische Funktionsstörungen	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung <u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation der Daten der laufenden globalen <i>Open-Label</i>-Extensionsstudie Evaluation der Daten von der geplanten prospektiven observativen Kohortenstudie
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheitsdaten (> 3 Jahre)	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Eine Übersicht zum Nebenwirkungsprofil von Patisiran im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogrammes ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten <u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signaldetektion</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation der Daten der laufenden globalen <i>Open-Label</i>-Extensionsstudie Evaluation der Daten von der geplanten prospektiven observativen Kohortenstudie
Anwendung bei Patienten mit	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Informationen zum Fehlen von 	<u>Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten abgesehen vom Berichten von</u>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (Risk Minimization Measures)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Activities)
moderater oder schwerer Leberfunktions-störung	<p>Daten bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; dieser Abschnitt umfasst zudem einen Verweis zur Rationale, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit milder Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird (Abschnitt 5.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Anmerkung, dass Patisiran bei diesem Patientenkollektiv nicht angewendet werden soll bis die klinische Effektivität das potenzielle Risiko überwiegt, ist dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>unerwünschten Reaktionen und der Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Daten von der geplanten prospektiven observativen Kohortenstudie
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Fehlen von Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten; dieser Abschnitt umfasst zudem einen Verweis zur Rationale, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit milder oder moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen wird (Abschnitt 5.2) • Eine Anmerkung, dass Patisiran bei diesem Patientenkollektiv nicht angewendet werden soll bis die klinische Effektivität das potenzielle Risiko überwiegt, ist dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Daten von der geplanten prospektiven observativen Kohortenstudie
Anwendung bei Patienten mit vorheriger	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Fehlen von 	<p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der</u></p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung (Risk Minimization Measures)	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Activities)
Lebertransplantation	<p>Daten bei Patienten mit vorheriger Lebertransplantation ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Anmerkung, dass keine Dosisanpassungen bei diesem Patientenkollektiv beachtet werden muss, ist dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Keine</u> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Daten von der geplanten prospektiven observativen Kohortenstudie
Anwendung während der Schwangerschaft und während des Stillen	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum Fehlen von Daten bei Schwangeren und Stillenden ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten • Ein Verweis zu nicht-klinischen Daten bezüglich der fetalen Entwicklung, des Stillens und der Fertilität ist dem Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu entnehmen <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	<p><u>Routine Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und der Signal-detektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Keine</u> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplantes globales Programm zur Schwangerschafts-Überwachung zum Sammeln und Evaluieren von Daten bei Exposition während der Schwangerschaft bezüglich der Auswirkungen auf die Nachkommen
IE: Internationale Einheiten		

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Daher gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation.

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.

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, Gebrauchsinformation und des EU-Risk Management Plans hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Patisiran (ONPATPRO®) [1-3].

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

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Daher gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation.

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.

Sowohl die deutsche Fachinformation als auch die Gebrauchsinformation zu Patisiran (ONPATTRO®) sowie die Informationen aus dem *Risk Management Plan* beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung des Wirkstoffes gemäß den Vorgaben der EMA und bilden daher die Grundlage für diesen Abschnitt.

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. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATTRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
2. Alnylam Pharmaceuticals Ltd. EU Risk Management Plan (Version 1.0) for Patisiran-LNP July 2018.
3. Alnylam Netherland B.V. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - ONPATTRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.