

IQWiG-Berichte – Nr. 691

**Patisiran
(hereditäre Transthyretin-
Amyloidose mit
Polyneuropathie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-14
Version: 1.0
Stand: 18.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.09.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-14

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Patisiran, Amyloidose – Hereditäre – Transthyretin-Related, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Patisiran, Amyloidosis – Hereditary – Transthyretin-Related, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
FAP	familiäre Amyloid-Polyneuropathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Patisiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Patisiran ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung hATTR-Amyloidose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformationen von Patisiran [2] als erwachsene hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 4 Schritte:

Schritt 1) Erwachsene hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten im Jahr 2016

Der pU entnimmt zunächst einer Routinedatenanalyse [3] auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) die Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer Stichprobe, die folgende Kriterien erfüllen:

- im Jahr 2016 mindestens 1 der folgenden Diagnosecodes der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (jeweils gesicherte Diagnosen):
 - E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose)
 - E85.2 (heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet)
- im Jahr 2016 durchgängig beobachtbar, ausgenommen von denjenigen, die im Jahr 2016 verstorben sind
- zum 31.12.2015 mindestens 17 Jahre alt

Dem Bericht zur Routinedatenanalyse [3] ist als Ergebnis für die Stichprobe eine Anzahl von 57 Erwachsenen zu entnehmen, die die genannten Kriterien erfüllen.

Schritt 2) Erwachsene hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 im Jahr 2016

Von den in Schritt 1 ermittelten Patientinnen und Patienten werden in der Routinedatenanalyse [3] diejenigen eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllen:

- im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 durchgängig beobachtbar, ausgenommen von denjenigen, die im Jahr 2016 verstorben sind, (n = 53) und
- Vorliegen des Familiäre-Amyloid-Polyneuropathie(FAP)-Stadiums 1 [4] (Operationalisierung: im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 mindestens 1 Verschreibung für Tafamidis – identifiziert über den Anatomisch-therapeutisch-chemischen-Code (ATC-Code) N07XX08 – als medikamentöse Therapie für hATTR-Amyloidose, aber ohne eine Verschreibung für Gehhilfen und Rollstühle) oder
- Vorliegen des FAP-Stadiums 2 (Operationalisierung: im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 mindestens 1 Verschreibung für Gehhilfen, aber keine Verschreibung für Rollstühle, mit oder ohne Verschreibungen für Tafamidis).

Als Ergebnis gibt der pU für die Stichprobe 6 Erwachsene an, die die genannten Kriterien erfüllen.

Schritt 3) Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2016

Dem Bericht zur Routinedatenanalyse [3] entnimmt der pU eine Hochrechnung der in Schritt 2 für die Stichprobe ermittelten Anzahl auf die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2016. Die Hochrechnung gründet auf einer vom Statistischen Bundesamt [5] angegebenen Anzahl von 82 175 700 in Deutschland lebenden Personen am 31.12.2015. Als Ergebnis der Hochrechnung wird für Deutschland eine Anzahl von etwa 128 erwachsenen hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 im Jahr 2016 geschätzt. Zudem gibt der pU eine Spanne von 47 bis 279 Patientinnen und Patientinnen an. Die Spanne stellt laut dem Bericht zur Routinedatenanalyse das 95 %-Konfidenzintervall (Clopper-Pearson-Intervall) dar.

Schritt 4) Anwendung des GKV-Anteils

Unter Berücksichtigung eines bei den Betroffenen erwarteten GKV-Anteils von 86,1 % [5,6] ermittelt der pU eine Anzahl von 40 bis 240 erwachsenen hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 in der GKV im Jahr 2016, indem er den GKV-Anteil mit der unteren sowie der oberen Grenze der Spanne aus Schritt 3 multipliziert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne basiert auf Daten bis zum Jahr 2016. Eine Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018 liefert der pU nicht. Für das Jahr 2018 kann die Anzahl abweichen. So gibt der pU eine in den nächsten Jahren steigende Prävalenz für die hereditäre Amyloidose an.

Das Vorgehen des pU ist methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar, wobei er einige Unsicherheiten nicht adressiert. Rechnerisch ist das Vorgehen des pU teilweise nicht nachvollziehbar. Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

In der Routinedatenanalyse [3] werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die im Jahr 2016 der ICD-10-Diagnosecode E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) oder E85.2 (heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet) vorliegt. Dadurch werden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine von der hATTR-Amyloidose abweichende Form der heredofamiliären Amyloidose oder keine (manifeste) begleitende Polyneuropathie aufweisen. Der pU weist selbst darauf hin, dass durch dieses Vorgehen neben der hATTR-Amyloidose weitere vererbare Amyloidosen – beispielsweise die ApoA1-Amyloidose oder die Fibrinogen-alpha-Amyloidose – eingeschlossen wurden. Die von ihm ermittelte Anzahl der erwachsenen hATTR-Amyloidosepatientinnen und -patienten in der Stichprobe stellt daher eine Überschätzung dar.

Es liegen keine Angaben dazu vor, ob im ambulanten Sektor für das Kriterium der gesicherten Diagnosen auch das Vorliegen von mindestens 2 Quartalen mit Diagnose berücksichtigt wurde.

Zu Schritt 2)

Durch die in der Routinedatenanalyse [3] vorgenommene Operationalisierung für das FAP-Stadium 1 werden ausschließlich Patientinnen und Patienten gezählt, die mindestens 1 Verschreibung von Tafamidis im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 erhalten haben. Patientinnen und Patienten, denen in diesem Zeitraum Tafamidis trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 1 nicht verschrieben wurde – beispielsweise wegen Gegenanzeigen oder wegen vorangegangener Lebertransplantation [7] – werden durch diese Operationalisierung nicht berücksichtigt. Dem Bericht zur Routinedatenanalyse ist zu entnehmen, dass in der Stichprobe von den 57 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1) 53 im oben genannten Zeitraum durchgängig beobachtbar waren und davon weniger als 5 in diesem Zeitraum eine Lebertransplantation erhalten haben. Über die Anzahl derjenigen, die vor diesem Zeitraum eine Lebertransplantation erhalten haben, liegen in Modul 3 A keine Angaben vor.

Zusätzlich werden durch die in der Routinedatenanalyse [3] vorgenommene Operationalisierung für das FAP-Stadium 2 ausschließlich Patientinnen und Patienten gezählt, die mindestens 1 Verschreibung für Gehhilfen – ohne Verschreibung für Rollstühle – im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 erhalten haben. Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 2 nicht in diesem Zeitraum eine Gehhilfe verschrieben wurde, werden durch diese Operationalisierung nicht berücksichtigt. Zwar werden durch die Operationalisierung potenziell auch Patientinnen und Patienten dem FAP-Stadium 2 zugeordnet, wenn die Verschreibung einer Gehhilfe nicht durch die hATTR-Amyloidose bedingt ist. Unter der Annahme, dass dieser Anteil kleiner ist als der Anteil derjenigen, die durch diese Operationalisierung nicht berücksichtigt werden (siehe oben), liegt jedoch keine Überschätzung vor.

Insgesamt ist aus den genannten Gründen der in diesem Schritt vom pU ermittelte Anteil der Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der FAP-Stadien 1 oder 2 in der Stichprobe potenziell unterschätzt.

Zu Schritt 3)

Der pU gibt nicht den exakten Umfang der Stichprobe an, die der Routinedatenanalyse [3] zugrunde liegt, und ob für die Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands die Anzahl der Erwachsenen in der Stichprobe im Jahr 2016 mit durchgängiger Beobachtbarkeit im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 herangezogen wurde. Daher können sowohl die Hochrechnung als auch die Berechnung der Spanne für die GKV-Zielpopulation zum größten Teil rechnerisch nicht nachvollzogen werden. Auch besteht aus den für die Schritte 1 und 2 beschriebenen Gründen eine Unsicherheit, ob die wahre Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegt. Auch liegt keine Erklärung vor, weshalb die Berechnung der Spanne nach dem Clopper-Pearson-Intervall erfolgte.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht insgesamt davon aus, dass die Prävalenz der hereditären Amyloidose von etwa 17,91 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2016 auf 23,89 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2022 steigen wird. Für die Prävalenzrate der diagnostizierten hATTR-Amyloidosefälle ist laut pU ebenfalls von einem leichten Anstieg auszugehen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von Patisiran richtet sich nach dem Körpergewicht.

Der pU berechnet eine obere Grenze des Verbrauchs durch Veranschlagung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [8] (76,3 kg). Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar [9]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg. Diese geringe Abweichung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Arzneimittelkosten pro Jahr, da der pU den Verwurf pro Behandlungstag berücksichtigt und sich bei diesem Vorgehen in beiden Fällen ein Verbrauch von 3 Durchstechflaschen je Behandlungstag ergibt. Der vom pU für die obere Grenze angegebene Verbrauch pro Patientin bzw. Patient pro Jahr liegt bei aufgerundet 53 Durchstechflaschen und ist nachvollziehbar und plausibel. Diese obere Grenze des Verbrauchs pro Behandlungstag deckt

außerdem die gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 100 kg empfohlene Maximaldosis ab [2].

Der pU berechnet eine untere Grenze des Verbrauchs durch Veranschlagung des medianen Körpergewichts der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Zulassungsstudie APOLLO [10] (65 kg). Daraus leitet der pU pro Patientin bzw. Patient eine untere Grenze des Verbrauchs von 2 Durchstechflaschen je Behandlungstag und aufgerundet 35 Durchstechflaschen pro Jahr ab. Dies ist rechnerisch nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Patisiran geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen, die sich laut pU an den Angaben der Fachinformation [2] orientieren. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Für die Kortikosteroide und den H2-Blocker zieht der pU jeweils Tabletten heran. Die Fachinformation von Patisiran sieht jedoch eine orale Anwendung nur vor, wenn das jeweilige Arzneimittel zur Prämedikation nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung steht oder nicht vertragen wird [2]. Beispielsweise für Ranitidin steht ein Infusionslösungskonzentrat zur Verfügung, für das höhere Kosten entstehen als bei der vom pU veranschlagten oralen Anwendung, für die der pU außerdem eine zu hohe Wirkstärke veranschlagt (150 mg statt 50 mg).
- Für den H1-Blocker zieht der pU ein Präparat heran, das zum oben angegebenen Stand der Lauer-Taxe nicht mehr im Vertrieb ist.
- Durch die Infusion sowie die tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung entstehen zusätzliche Kosten, die der pU nicht veranschlagt.
- Der pU veranschlagt je Herstellung einer parenteralen Patisiran-Lösung einen Zuschlag von 54,00 € Jedoch ist laut Anlage 3 der Hilfstaxe [11] der Zuschlag ausschließlich für Deferoxamin, Aldesleukin sowie parenterale Zubereitungen mit fettlöslichen Vitaminen abrechnungsfähig.

Somit berücksichtigt der pU einerseits nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und veranschlagt andererseits nicht erstattungsfähige Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Patisiran Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 344 018,51 € bis 515 495,44 €. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten

Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient ist in der Größenordnung plausibel, wenn sowohl das mediane Körpergewicht der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Zulassungsstudie APOLLO [10] als auch das durchschnittliche Gewicht eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts [8,9] veranschlagt wird. Werden ausschließlich die Mikrozensusdaten herangezogen, so liegen die Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient in der Größenordnung der oberen Grenze der Spanne.

Der pU berücksichtigt einerseits nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und veranschlagt andererseits nicht erstattungsfähige Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Marktanteile von Patisiran im 1. Jahr nach Zulassung bis Ende des Jahres 2019 bei etwa 40 % liegen. Für die Jahre ab 2020 nimmt der pU einen nahezu konstanten Versorgungsanteil von etwa 60 % an.

Der pU gibt Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels als einzige Kontraindikationen an und nimmt daher an, dass prinzipiell alle Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Patisiran geeignet sind.

Der pU stellt die von ihm entsprechend erwarteten GKV-Jahrestherapiekosten getrennt bis Ende des Jahres 2019 sowie ab dem Jahr 2020 dar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt darin begründet, dass in der vom pU angegebenen Anzahl

- auch Patientinnen und Patienten mit einer von der hATTR-Amyloidose abweichenden Form der heredofamiliären Amyloidose oder ohne (manifeste) begleitende Polyneuropathie gezählt wurden,
- Patientinnen und Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum Tafamidis trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 1 nicht verschrieben wurde, nicht berücksichtigt wurden und
- Patientinnen und Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 2 keine Gehhilfe verschrieben wurde, nicht berücksichtigt wurden.

Eine zusätzliche Unsicherheit ist dadurch gegeben, dass mangels Angabe des Umfangs der Stichprobe die Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands rechnerisch nicht nachvollziehbar ist.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient resultiert aus der Veranschlagung des medianen Körpergewichts aus der Zulassungsstudie APOLLO (für die untere Grenze) sowie des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts (für die obere Grenze). Die angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel.

Der pU berücksichtigt einerseits nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und veranschlagt andererseits nicht erstattungsfähige Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Patisiran wird zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Patisiran	erwachsene hATTR-Amyloidose-patientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	40–240	<p>Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt darin begründet, dass in der vom pU angegebenen Anzahl</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ auch Patientinnen und Patienten mit einer von der hATTR-Amyloidose abweichenden Form der heredofamiliären Amyloidose oder ohne (manifeste) begleitende Polyneuropathie gezählt wurden, ▪ Patientinnen und Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum Tafamidis trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 1 nicht verschrieben wurde, nicht berücksichtigt wurden und ▪ Patientinnen und Patienten, bei denen im betrachteten Zeitraum trotz Vorliegen des FAP-Stadiums 2 keine Gehhilfe verschrieben wurde, nicht berücksichtigt wurden. <p>Eine zusätzliche Unsicherheit ist dadurch gegeben, dass mangels Angabe des Umfangs der Stichprobe die Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands rechnerisch nicht nachvollziehbar ist.</p>
<p>a: Angabe des pU FAP: familiäre Amyloid-Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Patisiran	erwachsene hATTR-Amyloidose-patientinnen und -patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	344 018,51–515 495,44	Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient resultiert aus der Veranschlagung des medianen Körpergewichts aus der Zulassungsstudie APOLLO (für die untere Grenze) sowie des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts (für die obere Grenze). Die angegebene Spanne ist in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt einerseits nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und veranschlagt andererseits nicht erstattungsfähige Leistungen.
<p>a: Angabe des pU; die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Alnylam Pharmaceuticals. Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Xcenda. 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.
4. 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. *Curr Opin Neurol* 2016; 29(Suppl 1): S14-S26.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit 2015: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 19.07.2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?__blob=publicationFile.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.
7. Pfizer. Vyndaqel 20 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
9. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
10. Alnylam Pharmaceuticals. APOLLO: the study of an investigational drug, patisiran (ALN-TTR02), for the treatment of transthyretin (TTR)-mediated amyloidosis; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.10.2018 [Zugriff: 02.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960348>.

11. GKV-Spitzenverband. Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 01.10.2015 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.