

Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie)

Addendum zum Projekt A22-114
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 10th, 11th, and 12th segments from the left.

ADDENDUM

Projekt: A23-12

Version: 1.0

Stand: 17.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1527

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Addendum zum Projekt A22-114

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.02.2023

Interne Projektnummer

A23-12

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Ana Liberman
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz

Schlagwörter

Vutrisiran, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung, NCT03759379

Keywords

Vutrisiran, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment, NCT03759379

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen in der Studie HELIOS-A.....	2
2.1.1 Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2
2.1.2 Weitere spezifische UEs	3
2.1.3 Schwere UEs	4
2.2 Bewertung weiterer Endpunkte der Studie HELIOS-A	4
2.3 Verzerrungspotenzial.....	5
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
2.5 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	11
Anhang A Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS.....	12
Anhang B Ergebnisse zu FAP und PND	13
Anhang C Ergebnisse zum R-ODS.....	14
Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, hinzugekommene spezifische UEs) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	3
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vutrisiran vs. Patisiran	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.....	9
Tabelle 5: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	12
Tabelle 7: Ergebnisse zu FAP und PND – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran.....	13
Tabelle 8: Ergebnisse zum R-ODS, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran.....	14
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran.....	15
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
FAP	Familial Amyloidotic Polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hATTR-Amyloidose	hereditärer Transthyretin-Amyloidose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mNIS+7	modified Neuropathy Impairment Score +7
NCI	National Cancer Institut
NIS	Neuropathy Impairment Score
PND	Polyneuropathy Disability
PT	Bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ODS	Rasch-Built Overall Disability Score
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 21.02.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-114 (Vutrisiran – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zu Nebenwirkungen aus der Studie HELIOS-A. Zudem sollen die Endpunkte modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7), Neuropathy Impairment Score (NIS), Familial Amyloidotic-Polyneuropathy(FAP)-Stadium, Polyneuropathy-Disability(PND)-Wert und Rasch-Built Overall Disability Score (R-ODS) aus der Studie HELIOS-A bewertet werden.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A22-114 wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) HELIOS-A zur Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 herangezogen.

2.1 Bewertung der Endpunkte zu Nebenwirkungen in der Studie HELIOS-A

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde mit dem Wirkstoff Patisiran in der Studie HELIOS-A umgesetzt. Patisiran wird intravenös verabreicht und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind eine bekannte Nebenwirkung. Da Vutrisiran jedoch subkutan verabreicht wird, konnte das Ereignis „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ nur im Vergleichsarm erhoben werden. Der pU legt mit seiner Stellungnahme Auswertungen vor, bei denen er die unerwünschten Ereignisse (UEs) einbezieht, die in der zuvor vorgelegten Auswertung hinter dem bevorzugten Begriff (PT) „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ verborgen waren. Er stellt die daraus resultierende Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis für beide Studienarme auf der Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und PTs dar. Es wurde dabei kein PT der Kategorie schweres UE oder Abbruch wegen UE zugeordnet. Aufgrund dieser Auswertung wurden die Tabellen zu häufigen UEs und häufigen schwerwiegenden UEs (SUEs) angepasst (siehe Anhang D). Die Änderungen sind fett markiert. Es haben sich zudem daraus weitere spezifische UEs in der Kategorie SUEs ergeben (siehe Abschnitt 2.1.2).

Es liegen keine neuen Auswertungen zu den Gesamtraten der UEs und SUEs vor. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben waren für diese übergeordneten Endpunkte zu Nebenwirkungen aufgrund der neuen Auswertung keine Änderungen in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu erwarten. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in den Gesamtraten der UEs und SUEs gleichgeblieben ist.

2.1.1 Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

In der Studie HELIOS-A waren keine spezifischen UEs prädefiniert, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden und dabei in beiden Studienarmen erhoben werden konnten. Daher liegen auch nach den Stellungnahmen keine verwertbaren Daten für diesen Endpunkt vor. Aufgrund der mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Auswertungen sind jedoch nun die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse über die spezifischen UEs erfasst.

2.1.2 Weitere spezifische UEs

Die mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen führen dazu, dass zusätzlich zu den in der Dossierbewertung bereits bewerteten Endpunkten folgende spezifische UEs als patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung eingehen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der beiden aufgrund der mit der Stellungnahme des pU eingereichten Daten neu hinzugekommenen spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE).

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen, hinzugekommene spezifische UEs) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran		Patisiran		Vutrisiran vs. Patisiran RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
HELIOS-A					
Nebenwirkungen^b					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE) ^c	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,11 [0,01; 1,07] ^d 0,031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) ^e	122	1 (0,8)	42	4 (9,5)	0,09 [0,01; 0,749] ^d 0,008
<p>a. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [2])</p> <p>b. während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran (bis Woche 84); relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>c. Enthaltene PTs sind „Obstipation“ und „Lippenödem“</p> <p>d. Effekt und KI: eigene Berechnung</p> <p>e. Enthaltene PTs sind „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Für die beiden hinzugekommenen spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.

Diese spezifischen UEs werden in den Abschnitten zum Verzerrungspotenzial (Abschnitt 2.3) und zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Abschnitt 2.4) zusätzlich berücksichtigt.

In dem spezifischen UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE) zeigt sich ein erheblicher Effekt zugunsten von Vutrisiran. Von den in diesem spezifischen UE zusammengefassten heterogenen Ereignissen (PTs „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“) waren insgesamt 5 Patientinnen und Patienten betroffen. Mit „Phlebitis an der Infusionsstelle“ ist dabei ein PT enthalten, dass nur im Kontrollarm erhoben werden konnte und von dem 1 Patientin oder Patient betroffen war. Wird dieses PT nicht berücksichtigt und geht die betroffene Patientin oder der betroffene Patient nicht zusätzlich mit einem der anderen PTs in die Auswertung ein, würde dieses spezifischen UE 1 vs. 3 Patientinnen und Patienten betreffen und das Ausmaß des Effekts wäre gering. Aufgrund dieser Datenlage wird das Ausmaß dieses Effekts als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

2.1.3 Schwere UEs

Der pU gibt in seiner Stellungnahme an, dass der Schweregrad aller unerwünschten Ereignisse vom Prüfarzt angegeben wurde und somit eine Imputation von UEs als schwer in der Studie HELIOS-A nicht vorkam. Somit ist eine der in der Dossierbewertung A22-114 beschriebenen Unsicherheiten bezüglich dieses Endpunkts behoben. Weitere in der Dossierbewertung A22-114 beschriebene Unsicherheiten bleiben jedoch weiterhin bestehen. Zum einen wurde lediglich eine dem Wortlaut der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade entsprechende Definition, welche im Studienprotokoll aber nicht in der Case Report Form (CRF) angegeben war, genutzt, nicht jedoch das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs. Des Weiteren zeigt sich in dem Endpunkt SUEs ein deutlich geringerer Effekt. Das Ausmaß des Endpunkts schwere UEs wird daher weiterhin als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

2.2 Bewertung weiterer Endpunkte der Studie HELIOS-A

mNIS+7 und NIS

Es wurden im Rahmen der Stellungnahmen keine neuen Daten vorgelegt, die die in der Dossierbewertung A22-114 beschriebene Einschätzung zu diesen Endpunkten der Studie HELIOS-A ändern. Die mit dem mNIS+7 und dem NIS erfassten Parameter werden nicht als

unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Die Ergebnisse der stetigen Auswertungen der Gesamtwerte von mNIS+7 und NIS zu Monat 18 werden im Anhang A ergänzend dargestellt. Es zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

FAP und PND

Es wurden im Rahmen der Stellungnahmen keine neuen Daten vorgelegt, die die in der Dossierbewertung A22-114 beschriebene Einschätzung zu diesen Endpunkten der Studie HELIOS-A ändern. Zum einen wäre bei einer progredienten Erkrankung wie der hATTR-Amyloidose die Betrachtung der Verschlechterung relevant. Zum anderen kann die Bedeutung eines Wechsels patientenindividuell und abhängig vom Ausgangswert unterschiedlich groß sein. Die vom pU im Dossier vorgelegte Auswertung des relativen Risikos (RR) der Verbesserung (Wechsel in ein niedriges FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert) ist nicht sinnvoll interpretierbar. Die vom pU im Dossier vorgelegten Informationen zu FAP-Stadien und PND-Werten werden daher ohne Effektschätzer in Anhang B ergänzend dargestellt. Es ist dabei weiterhin unklar ob die PND-Werte IIIa und IIIb als separate PND-Werte gewertet wurden.

R-ODS

Es wurden im Rahmen der Stellungnahmen keine neuen Daten vorgelegt, die die in der Dossierbewertung A22-114 beschriebene Einschätzung zu diesem Endpunkt der Studie HELIOS-A ändern. Das Ergebnis der stetigen Auswertung zu Monat 18 wird im Anhang C ergänzend dargestellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

2.3 Verzerrungspotenzial

Der pU macht in seiner Stellungnahme deutlich, dass die Beobachtungsdauer der Gesamtmortalität und der Nebenwirkungen in der Studie HELIOS-A in beiden Studienarmen 84 Wochen betrug. Zudem gibt er an, dass der Schweregrad aller UEs vom Prüfarzt angegeben wurde und somit eine Imputation von UEs als schwer in der Studie HELIOS-A nicht vorkam. Diese beiden Aspekte entfallen somit bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte neu bewertet. In der Tabelle sind über die in A22-114 dargestellten Endpunkte hinaus weitere Endpunkte zu Nebenwirkungen enthalten (siehe Abschnitt 2.1.2).

Tabelle 2 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Studienbene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Norfolk QoL-DN)	Symptomatik (10-MWVT)	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^a	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE ^a)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)
HELIOS-A	N	N	H ^b	H ^b	H ^b	– ^c	H ^d	H ^{b, d}	H ^{b, d}	– ^e	H ^{b, d}	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. fehlende Verblindung bei subjektiven Endpunkten bzw. subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu</p> <p>d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>e. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.</p> <p>10-MWVT:10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NCI: National Cancer Institute; N: niedrig; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Bei dem Ergebnis zur Gesamtmortalität liegen keine verzerrenden Aspekte vor, sodass das Ergebnis dieses Endpunkts ein niedriges Verzerrungspotenzial hat.

Bei den Ergebnissen zu Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund eines relevanten Anteils an enthaltenen Ereignissen, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 3 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene ausgehend von den in der Dossierbewertung A22-114 und den in den vorherigen Abschnitten 2.1 und 2.3 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vutrisiran vs. Patisiran (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran vs. Patisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,6 % vs. 7,1 % RR 0,23 [0,04; 1,33] p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (Norfolk QoL-DN ^c)	0,9 vs. 3,6 LS MD: -2,7 [-9,2; 3,7] p = 0,401	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (10-MWT [m/s])	-0,03 vs. -0,07 LS MD: 0,04 [-0,06; 0,14] p = 0,441	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS ^d)	-0,5 vs. -5,3 LS MD: 4,8 [-0,3; 9,9] p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben ^e		
Nebenwirkungen^f		
SUEs	26,2 % vs. 42,9 % RR: 0,61 [0,39; 0,97] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere UEs	15,6 % vs. 38,1 % RR: 0,41 [0,23; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UEs	2,5 % vs. 7,1 % RR: 0,34 [0,07; 1,64] p = 0,174	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vutrisiran vs. Patisiran (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran vs. Patisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)	0,8 % vs. 7,1 % RR: 0,12 [0,01; 1,07] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	7,4 % vs. 19,0 % RR: 0,39 [0,16; 0,94] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Herzinsuffizienz (SUE)	3,3 % vs. 11,9 % RR: 0,28 [0,08; 0,98] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)	0,8 % vs. 7,1 % RR: 0,11 [0,01; 1,07] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUE)	0,8 % vs. 9,5 % RR: 0,09 [0,01; 0,749] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten geringere Symptomatik (Skalenspannweite –4 bis 136). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100). Positive Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu</p> <p>f. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.</p> <p>h. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>10-MWT: 10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NCI: National Cancer Institute; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Es liegen keine Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor	
a. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran positive Effekte in den Endpunkten zu SUEs und schweren UEs. Darin sind Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit zugeordnet werden können.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber Patisiran.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Vutrisiran aus der Dossierbewertung A22-114 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Vutrisiran unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-114 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^b	Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Patisiran ^c	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>d. In die Studie HELIOS-A wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem KPS ≥ 60 % und einer NYHA Klassifikation \leq II eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS < 60 oder einer NYHA Klassifikation $> II$ übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS: Karnofsky Performance Status; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-114_vutrisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS

Tabelle 6: Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
HELIOS-A							
mNIS +7 Gesamtwert ^d	115	60,6 (36,0)	0,7 (1,6)	36	57,7 (33,7)	1,4 (2,8)	-0,8 [-7,0; 5,4]; 0,808
NIS Gesamtwert ^e	115	43,0 (28,6)	2,7 (1,3)	36	43,1 (28,2)	2,3 (2,2)	0,4 [-4,6; 5,5]; 0,871
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 122 Personen im Interventionsarm und 42 Personen im Kontrollarm</p> <p>b. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Visite, Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 304). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 244). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang B Ergebnisse zu FAP und PND

Tabelle 7: Ergebnisse zu FAP und PND – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Vutrisiran					Patisiran					
	Endpunkt	N	Verbesserung ^a n (%)	Stabilisierung ^b n (%)	Ver-schlechterung ^c n (%)	Fehlende Werte n (%)	N	Verbesserung ^a n (%)	Stabilisierung ^b n (%)	Ver-schlechterung ^c n (%)	Fehlende Werte n (%)
HELIOS-A											
FAP	122	5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	36 (85,7)	1 (2,4)	4 (9,5)	
PND	122	13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	30 (71,4)	7 (16,7)	4 (9,5)	
a. niedrigeres FAP-Stadium bzw. niedrigerer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn											
b. gleiches FAP-Stadium bzw. PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn											
c. höheres FAP-Stadium bzw. höherer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn											
FAP: Familial Amyloidotic Polyneuropathy; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PND: Polyneuropathy Disability; RCT: randomisierte kontrollierte Studie											

Anhang C Ergebnisse zum R-ODS

Tabelle 8: Ergebnisse zum R-ODS, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
HELIOS-A							
R-ODS ^d	114	34,1 (11,0)	-1,8 (0,5)	38	34,0 (10,4)	-2,1 (0,9)	0,2 [-1,7; 2,2]; 0,809
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 122 Personen im Interventionsarm und 42 Personen im Kontrollarm</p> <p>b. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Visite, Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 48). Positive Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang D Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
HELIOS-A		
Gesamtrate UEs	119 (97,5)	41 (97,6)
Herzerkrankungen	37 (30,3)	11 (26,2)
Augenerkrankungen	35 (28,7)	10 (23,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (40,2)	20 (47,6)
Abdominalschmerz	11 (9,0)	1 (2,4)
Diarrhö	17 (13,9)	7 (16,7)
Übelkeit	12 (9,8)	5 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (39,3)	14 (33,3)
Ödem peripher	16 (13,1)	4 (9,5)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (2,5)	10 (23,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c	0 (0)	10 (23,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (54,9)	25 (59,5)
Harnwegsinfektion	16 (13,1)	8 (19,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (44,3)	16 (38,1)
Sturz	22 (18,0)	6 (14,3)
Untersuchungen	25 (20,5)	9 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (12,3)	6 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	56 (45,9)	17 (40,5)
Rückenschmerzen	6 (4,9)	6 (14,3)
Arthralgie	13 (10,7)	4 (9,5)
Schmerz in einer Extremität	18 (14,8)	4 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (44,3)	18 (42,9)
Schwindelgefühl	13 (10,7)	1 (2,4)
Kopfschmerzen	11 (9,0)	6 (14,3)
Synkope	12 (9,8)	1 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (16,4)	4 (9,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (13,9)	9 (21,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (9,8)	1 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (23,8)	7 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (32,0)	14 (33,3)
Gefäßerkrankungen	18 (14,8)	12 (28,6)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
<p>SOC^b PT^b</p> <p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran (bis Woche 84); Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können; Änderungen im Vergleich zu A22-114 sind fett markiert.</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
HELIOS-A		
Gesamtrate SUEs	32 (26,2)	18 (42,9)
Herzerkrankungen	11 (9,0)	6 (14,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	3 (7,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c	0 (0)	3 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (7,4)	8 (19,0)
Zellulitis an der Infusionsstelle	0 (0)	3 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,8)	3 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,8)	4 (9,5)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran (bis Woche 84); Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können; Änderungen im Vergleich zu A22-114 sind fett markiert.</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		