

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patisiran (Onpattro®)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CYP2B6	Zytochrom-P450-Enzym 2B6 (<i>Cytochrome P450 enzyme 2B6</i>)
d. h.	das heißt
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL-5D Fragebogens (<i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>)
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFC	Adjustierter geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>)
GFCR	Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HLGT	<i>High-Level Group Term</i>
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ID	Identifikator
IE	Internationale Einheit
inkl.	inklusive
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (<i>Infusion-Related Reactions</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LS	<i>Least Squares</i>
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
m ²	Quadratmeter
mBMI	<i>modified Body Mass Index</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	Polyethylenglykol 2000-C-Dimyristoylglycerol
PN	Polyneuropathie
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (<i>Preferred Term</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid interference</i>)
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
TSH	Thyroidstimulierendes Hormon

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Germany GmbH
Anschrift:	Erika-Mann-Straße 7 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Netherlands B.V.
Anschrift:	Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Patisiran
Handelsname:	Onpattro®
ATC-Code:	N07XX12
Arzneistoffkatalog (ASK) -Nummer	41186
Pharmazentralnummer (PZN)	14362735
ICD-10-GM-Code	E85.1: Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet E85.4: Organbegrenzte Amyloidose E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I2491 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) I129348 (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose) I66392 (Lokalisierte Amyloidose) I24316 (Amyloidose)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	27.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Tafamidis ^c (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder <u>Vutrisiran</u>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 in Modul 3 dieses Dossiers). Tafamidis (Vyndaqel[®]) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>		

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

Die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) hat für den Wirkstoff Patisiran eine Beratung gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Anspruch genommen (Vorgangsnummer 2023-B-055). Im Rahmen dieser Beratung wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patisiran in Abhängigkeit der Stadien der Polyneuropathie (PN) Tafamidis (nur bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) -PN Stadium 1) oder Vutrisiran festgelegt.

Die Einschränkung des Wirkstoffs Tafamidis (Vyndaqel[®]) auf eine Polyneuropathie des Stadiums 1 begründet sich dabei durch das Anwendungsgebiet dieses Arzneimittels. Als Weichkapseln mit einer Wirkstärke von 20 mg Tafamidis-Meglumin (kurz: Tafamidis) ist Vyndaqel[®] „indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen von Patisiran für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie des Stadiums 1 gegenüber einer der beiden vom G-BA benannten Therapieoptionen Tafamidis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder Vutrisiran im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird in Modul 4 die Phase 3-Studie HELIOS-A herangezogen, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit der Studienintervention Vutrisiran und setzt so die vom G-BA festgesetzte zVT um. Dabei folgt Alnylam jedoch nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran bleibt die abweichende Festlegung der zVT durch Alnylam ohne Konsequenz; die Abweichung wird nachfolgend zusammenfassend begründet.

Im Anwendungsgebiet der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 sind die Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel[®], nur im Stadium 1), Inotersen (Tegsedi[®]), Patisiran (Onpattro[®]) und Vutrisiran (Amvuttra[®]) zugelassen. Insbesondere für Tafamidis lässt sich keine zu Vutrisiran vergleichbare Aussage zum Behandlungserfolg ableiten. So konnte, im Gegensatz zu Tafamidis, in der pivotalen Studie HELIOS-A für Vutrisiran eindrücklich gezeigt werden, dass Vutrisiran hochwirksam bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist. Dies zeigt sich nicht nur in der prädefinierten Analyse zur Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Serum-Transthyretin (TTR) -Spiegel und dem prädefinierten Vergleich mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO, sondern darüber hinaus auch in den für das Nutzendossier von Vutrisiran *post-hoc* berechneten Analysen des direkten Wirksamkeitsvergleichs zwischen Vutrisiran und Patisiran. Hier konnte ein mit Patisiran vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran festgestellt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den Ribonukleinsäure-Interferenz (*Ribonucleic Acid interference*, RNAi) -Therapeutika Patisiran und Vutrisiran die Krankheitsprogression und das Fortschreiten der polyneuropathischen Symptomatik nicht nur in einem klinisch relevanten Maß reduziert, sondern im Vergleich zum Status vor Behandlungsbeginn effektiv aufgehalten oder sogar verbessert werden. Eine Stabilisierung oder Verbesserung unter Patisiran und Vutrisiran wurde auch bei der Lebensqualität der Patienten beobachtet. Dagegen zeigt die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Darüber hinaus weisen die im Rahmen eines indirekten Vergleichs durchgeführten Analysen auf einen größeren Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 hin. Den Wirkstoff Inotersen sieht der G-BA aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils derzeit nicht als Teil der zVT für Patisiran.

Für die Bewertung von Patisiran leitet sich daher aus dem hier dargestellten Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der Wirkstoff Vutrisiran als alleinige zVT ab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die erstmalige Zulassung für Patisiran als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde am 27.08.2018 durch die Europäische Kommission erteilt, eine Verlängerung der Zulassung erfolgte am 04.04.2023. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren sprach der G-BA Patisiran mit Beschluss vom 22.03.2019 einen beträchtlichen Zusatznutzen zu. Nach Überschreitung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs erfolgt mit dem hier vorliegenden Dossier die Ableitung des Zusatznutzens von Patisiran gegenüber der zVT Vutrisiran anhand der Ergebnisse zur Wirksamkeit (Tabelle 1-7) und Sicherheit (Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9) aus der direkt vergleichenden Studie HELIOS-A.

Für die Studie HELIOS-A war die Testung auf Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel eine der *a priori* definierten Fragestellungen. Im vorliegenden Dossier wird auf Basis dieser Studie der Behandlungseffekt von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran anhand *post-hoc* durchgeführter Analysen untersucht.

Wirksamkeit

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Patisiran und Vutrisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Patisiran vs. Vutrisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität		
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Patisiran vs. Vutrisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik ^b		
mNIS+7 – Gesamtwert ^c	LS Mean Difference: 0,77 [-5,44; 6,98] Hedges' g: 0,05 [-0,33; 0,42]	0,8076
mNIS+7 – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 0,801 [0,520; 1,234]	0,2931
NIS – Gesamtwert ^c	LS Mean Difference: -0,42 [-5,47; 4,64] Hedges' g: -0,03 [-0,40; 0,34]	0,8708
NIS – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 0,658 [0,378; 1,142]	0,1133
Veränderung des Ernährungszustandes ^d		
mBMI	LS Mean Difference: -12,6 [-48,4; 23,1] Hedges' g: -0,1 [-0,5; 0,2]	0,4860
Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit) ^e		
T10MWT	LS Mean Difference: -0,038 [-0,135; 0,059] Hedges' g: -0,145 [-0,511; 0,221]	0,4408
T10MWT – Verbesserung (> 0 m/s)	RR: 0,747 [0,478; 1,167]	0,1756
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ^f		
EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: -4,8 [-9,9; 0,3] Hedges' g: -0,4 [-0,7; 0,0]	0,0667
EQ-5D-VAS – Verbesserung (≥ 15 Punkte)	RR: 0,428 [0,157; 1,163]	0,0735
Veränderung der Mobilität		
FAP-Stadium – Verbesserung	RR: 0,593 [0,073; 4,820]	0,6216
PND-Wert – Verbesserung	RR: 0,314 [0,060; 1,639]	0,1386
Veränderung der kardialen Symptomatik ^g		
NT-proBNP	GFCR: 1,074 [0,828; 1,393] Hedges' g: 0,101 [-0,265; 0,466]	0,5873
Troponin T	LS Mean Difference: 0,593 [-4,793; 5,978] Hedges' g: 0,040 [-0,334; 0,413]	0,8288
Troponin I	LS Mean Difference: 23,480 [4,547; 42,413] Hedges' g: 0,402 [0,026; 0,779]	0,0151
Veränderung des Invaliditätsgrades ^h		
R-ODS	LS Mean Difference: -0,2 [-2,2; 1,7] Hedges' g: -0,0 [-0,4; 0,3]	0,8094

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Patisiran vs. Vutrisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Hospitalisierungen		
Jeglicher Ursache	RR: 1,593 [0,989; 2,565]	0,0554
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	RR: 1,614 [0,573; 4,545]	0,3650
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ⁱ		
Norfolk-QoL-DN – Gesamtwert ^c	LS Mean Difference: 2,7 [-3,7; 9,2] Hedges' g: 0,2 [-0,2; 0,5]	0,4012
Norfolk-QoL-DN – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 0,890 [0,632; 1,254]	0,4902
<p>a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS Mean Difference bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 % KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch das RR unter Angabe des 95 % KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik dar.</p> <p>c: Die Ergebnisse der Einzeldomänen des mNIS+7, des NIS und des Norfolk-QoL-DN werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet (mNIS+7: Tabelle 4-23; NIS: Tabelle 4-27; Norfolk QoL-DN: Tabelle 4-56).</p> <p>d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung des Ernährungszustandes dar.</p> <p>e: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der Mobilität dar.</p> <p>f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.</p> <p>g: NT-proBNP – Werte < 1 (GFC) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar. Troponin T und Troponin I – kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar.</p> <p>h: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung des Invaliditätsgrades dar.</p> <p>i: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>GFCR, adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; RR, <i>Risk Ratio</i></p> <p>Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>		

Mortalität

In der Studie HELIOS-A wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst (siehe Tabelle 1-8).

Morbidität*Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik*

Das zentrale Behandlungsziel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression. Dementsprechend wurde in der Studie HELIOS-A anhand der Endpunkte *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und *Neuropathy Impairment Score* (NIS) der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungseffekt auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik untersucht. Mit dem NIS werden sensomotorische Fähigkeiten und Empfindungsverlust, mit dem mNIS+7 darüber hinaus Reizweiterleitungsstörungen und autonome Dysfunktionen der Patienten erfasst. Dabei zeigt sich zu Monat 18 eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen Patisiran und Vutrisiran sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (*Least Squares (LS) Mean Difference* [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,77 [-5,44; 6,98], p-Wert = 0,8076) als auch für den NIS-Gesamtwert (*LS Mean Difference* [95 %-KI]: -0,42 [-5,47; 4,64], p-Wert = 0,8708). Vergleichbare Behandlungsergebnisse wurden auch bei der Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums für diese Endpunkte erzielt (mNIS+7: p-Wert = 0,2931; NIS: p-Wert = 0,1133). Die Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome und damit ein Verhindern der Krankheitsprogression durch die Behandlung mit Patisiran zeigt sich in der geringen mittleren Veränderung im mNIS+7- und NIS-Gesamtwert sowie den Einzeldomänen im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-27 in Modul 4 dieses Dossiers).

Veränderung des Ernährungszustandes

Der *modified Body Mass Index* (mBMI) spiegelt gastrointestinale Symptome der hATTR-Amyloidose wie die Malabsorption sowie eine Beteiligung des autonomen Nervensystems wider und wird zur Erfassung der Krankheitschwere sowie zur Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose empfohlen. Dabei ist der Abfall des mBMI, also eine Verschlechterung des Ernährungszustandes, stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig, wohingegen eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Im 18-monatigen Behandlungszeitraum zeigt sich insgesamt eine Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustandes anhand des mBMI von Baseline bis Monat 18 für die Patisiran- und Vutrisirangruppe (*LS Mean (SE) Veränderung zu Baseline unter Patisiran*: 11,4 (15,9); siehe Tabelle 4-31 in Modul 4 dieses Dossiers). Im Behandlungseffekt ergibt sich im Vergleich zu Vutrisiran kein statistisch signifikanter Unterschied (*LS Mean Difference* [95 %-KI]: -12,6 [-48,4; 23,1], p-Wert = 0,4860).

Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit)

Die Gehgeschwindigkeit gemessen anhand des *Timed 10-Meter Walk Test* (T10MWT) bildet die Mobilität eines Patienten ab. Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind Patienten mit einer hATTR-Amyloidose massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt problemlos zu bewältigen, und es kommt zu wiederholten Stürzen. Nach 18 Monaten zeigt sich eine Stabilisierung der Gehgeschwindigkeit bei Patienten unter Patisiran bzw. Vutrisiran im Vergleich zu Baseline, der vorteilhafte Behandlungseffekt ist dabei miteinander vergleichbar (*LS Mean Difference* [95 %-KI]: -0,038 [-0,135; 0,059], p-Wert = 0,4408). Auch für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums wurde ein vergleichbarer Behandlungseffekt von Patisiran und Vutrisiran festgestellt (p = 0,1756).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes*

Die visuelle Analogskala des EuroQoL-5D Fragebogens (*European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*, EQ-5D-VAS) ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der stabilisierende Effekt von Patisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie zu Monat 18. Zwischen den Behandlungsgruppen liegt zu Monat 18 kein statistisch signifikanter Unterschied vor (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -4,8 [-9,9; 0,3], p-Wert = 0,0667). Darüber hinaus konnte für 9,5 % der Patienten unter Patisiran eine Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte gezeigt werden. Dieser Anteil lag in der Vutrisirangruppe mit 22,1 % zwar höher, allerdings ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,0735).

Veränderung der Mobilität

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann anhand der Familiären Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, FAP) bzw. der *Polyneuropathy Disability* (PND) klassifiziert werden. Kommt es bei einem Patienten im Laufe der Behandlung zu einer deutlichen Verschlechterung der Gehfähigkeit (z. B. Abhängigkeit von zusätzlichen Hilfsmitteln wie Gehhilfen oder Rollstuhl), bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist auch Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind. Zu Monat 18 wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung des FAP-Stadiums für 88,1 % Patienten unter Patisiran bzw. 86,9 % Patienten unter Vutrisiran beobachtet (siehe Tabelle 4-42 in Modul 4 dieses Dokuments), in Bezug auf den PND-Wert war dies für 73,8 % Patienten in der Patisirangruppe und 77,9 % Patienten in der Vutrisirangruppe der Fall (siehe Tabelle 4-43 in Modul 4 dieses Dokuments), weshalb von einer vergleichbaren Stabilisierung oder Verbesserung in beiden Behandlungsgruppen auszugehen ist. Bei der binären Analyse hinsichtlich einer Verbesserung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Patisiran und Vutrisiran für das FAP-Stadium (*Risk Ratio* (RR) [95 %-KI]: 0,539 [0,073; 4,820], p-Wert = 0,6216) bzw. den PND-Wert (RR [95 %-KI]: 0,314 [0,060; 1,639], p-Wert = 0,1386).

Veränderung der kardialen Symptomatik

Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen und damit einen gemischten Phänotyp auf. Die Beurteilung der kardialen Manifestation erfolgt unter anderem mittels der kardialen Biomarker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Troponin T und Troponin I und hat einen hohen Stellenwert in der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung, da die Kardiomyopathie eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose ist. Für den Endpunkt Troponin I wurde unter Patisiran eine Steigerung der Serumkonzentration beobachtet. Im Vergleich dazu blieben die Werte unter Vutrisiran stabil. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Patisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

23,480 [4,547; 42,413], p-Wert = 0,0151), wobei das untere Konfidenzintervall des Hedges' g mit 0,402 (95 %-KI: 0,026; 0,779) den Schwellenwert von 0,2 unterschreitet. Für die weiteren kardialen Biomarker (NT-proBNP und Troponin T) wurde eine Stabilisierung unter Patisiran und Vutrisiran nach 18 Monaten beobachtet, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (NT-proBNP: p-Wert = 0,5873; Troponin T: p-Wert = 0,8288). So kann nach 18 Monaten insgesamt von einer Stabilisierung der kardialen Symptomatik bei Patienten unter Patisiran, vergleichbar zu Vutrisiran, ausgegangen werden.

Veränderung des Invaliditätsgrades

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Mittels des patientenberichteten *Rasch-Built Overall Disability Score* (R-ODS) werden krankheitsbedingte alltägliche Einschränkungen und damit der krankheitsbedingte Invaliditätsgrad erhoben. Wie auch für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D-VAS bestätigt sich für den R-ODS der stabilisierende Effekt von Patisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie und zu Monat 18 liegt eine vergleichbare Wirksamkeit von Patisiran und Vutrisiran in Bezug auf die Veränderung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrades vor (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -0,2 [-2,2; 1,7], p-Wert = 0,8094).

Hospitalisierungen

Insgesamt wurde während des 18-monatigen Behandlungszeitraums kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache zwischen der Patisirangruppe im Vergleich zu Vutrisiran festgestellt (RR [95 %-KI]: 1,593 [0,989; 2,565], p-Wert = 0,0554). Da die Patienten in der Studie HELIOS-A teilweise auch eine kardiale Beteiligung der hATTR-Amyloidose aufweisen, wurde auch die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Auch für diese Rate wurde kein signifikanter Behandlungsunterschied von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran beobachtet (RR [95 %-KI]: 1,614 [0,573; 4,545], p-Wert = 0,3650).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Hilfe des *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN) -Fragebogens berichten die Patienten den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden anhand von Fragen zur Symptomatik und zu Alltagsaktivitäten. Eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war sowohl unter Patisiran als auch unter Vutrisiran im Vergleich zu Baseline zu beobachten, der Behandlungseffekt in Bezug auf den Norfolk-QoL-DN zu Monat 18 ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 2,7 [-3,7; 9,2], p-Wert = 0,4012). Auch in den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN zeigte sich dieser stabilisierende Effekt von Patisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, und auch hier ist die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen jeweils vergleichbar (siehe Tabelle 4-56 in Modul 4 dieses Dokuments). In der binären Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes wird ebenfalls ein vergleichbarer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 unter Patisiran und Vutrisiran berichtet (p-Wert = 0,4902).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Patisiran

Die Ergebnisse der Studie HELIOS-A zum Vergleich des Behandlungseffekts von Patisiran und Vutrisiran auf patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verdeutlichen die hohe Wirksamkeit von Patisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie. Das primäre Therapieziel, die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression, kann durch die Behandlung mit Patisiran erreicht werden. Insgesamt zeigt sich für Patisiran ein mit dem weiterentwickelten RNAi-Therapeutikum Vutrisiran vergleichbarer Behandlungserfolg. Lediglich für den kardialen Parameter Troponin I liegt ein statistisch signifikanter Effektunterschied zuungunsten von Patisiran vor (wobei das untere Konfidenzintervall des Hedges' g den Schwellenwert von 0,2 unterschreitet), während bei den beiden weiteren kardialen Markern NT-proBNP und Troponin T kein Behandlungsunterschied beobachtet werden konnte.

Sicherheit

Die nachfolgende Tabelle 1-8 und die Tabelle 1-9 fassen die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Patisiran und Vutrisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Patisiran vs. Vutrisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtraten UE		
UE jeglichen Schweregrades	1,001 [0,947; 1,057]	0,9773
Nicht-schwere UE	0,985 [0,913; 1,061]	0,6867
Schwere UE	2,446 [1,390; 4,304]	0,0019
SUE	1,634 [1,033; 2,585]	0,0360
Todesfälle	In der Patisirangruppe wurden 3 (7,1 %) und in der Vutrisirangruppe 2 (1,6 %) Todesfälle ^b berichtet.	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2,905 [0,610; 13,843]	0,1807
SOC und PT		
UE jeglichen Schweregrades		
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4,357 [1,292; 14,694]	0,0176
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	9,683 [2,797; 33,514]	0,0003
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	60,070 [3,596; 1003,464]	0,0044

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Patisiran vs. Vutrisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Schwere UE		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4,067 [1,364; 12,129]	0,0119
SUE		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	20,023 [1,056; 379,808]	0,0459
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	20,023 [1,056; 379,808]	0,0459
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2,582 [1,065; 6,259]	0,0358
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle	20,023 [1,056; 379,808]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Darstellung unabhängig vom Zeitpunkt des tödlichen Ereignisses, d. h. es sind auch Ereignisse dargestellt, die später als 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; RR, <i>Risk Ratio</i></p> <p>Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>		

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Patisiran vs. Vutrisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Patisiran vs. Vutrisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche ^b		
Jeglichen Schweregrades	2,905 [0,991; 8,518]	0,0521
Nicht-schwere Ereignisse	2,905 [0,991; 8,518]	0,0521
Herzinsuffizienz – enger Umfang		
Jeglichen Schweregrades	3,320 [1,282; 8,600]	0,0135
Nicht-schwere Ereignisse	3,631 [1,023; 12,893]	0,0461
Schwere Ereignisse	2,179 [0,508; 9,337]	0,2943
Schwerwiegende Ereignisse	3,631 [1,023; 12,893]	0,0461

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt^a Patisiran vs. Vutrisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung		
Jeglichen Schweregrades	0,415 [0,098; 1,751]	0,2311
Nicht-schwere Ereignisse	0,484 [0,113; 2,075]	0,3286
Schwere Ereignisse	0,572 [0,028; 11,681]	0,7167
Schwerwiegende Ereignisse	0,318 [0,017; 5,782]	0,4387
Akutes Nierenversagen		
Jeglichen Schweregrades	1,162 [0,234; 5,766]	0,8543
Nicht-schwere Ereignisse	0,726 [0,083; 6,316]	0,7719
Schwere Ereignisse	2,905 [0,186; 45,417]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	0,968 [0,104; 9,057]	0,9774
Maligne oder unspezifizierte Tumoren^b		
Jeglichen Schweregrades	0,260 [0,015; 4,605]	0,3584
Nicht-schwere Ereignisse	0,260 [0,015; 4,605]	0,3584
Schwerwiegende Ereignisse	0,572 [0,028; 11,681]	0,7167
Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten^b		
Jeglichen Schweregrades	0,168 [0,010; 2,854]	0,2172
Nicht-schwere Ereignisse	0,168 [0,010; 2,854]	0,2172
Herzrhythmusstörungen		
Jeglichen Schweregrades	0,290 [0,093; 0,903]	0,0326
Nicht-schwere Ereignisse	0,207 [0,052; 0,834]	0,0267
Schwere Ereignisse	0,968 [0,104; 9,057]	0,9774
Schwerwiegende Ereignisse	0,484 [0,060; 3,905]	0,4959
UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage		
Jeglichen Schweregrades	0,726 [0,161; 3,285]	0,6778
Nicht-schwere Ereignisse	0,415 [0,053; 3,275]	0,4040
Schwere Ereignisse	2,905 [0,186; 45,417]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	0,968 [0,104; 9,057]	0,9774

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Patisiran vs. Vutrisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen		
Jeglichen Schweregrades	2,044 [1,277; 3,273]	0,0029
Nicht-schwere Ereignisse	2,044 [1,277; 3,273]	0,0029
Schwere Ereignisse	8,581 [0,356; 206,709]	0,1854
Schwerwiegende Ereignisse	20,023 [1,056; 379,808]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Schwere und/oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; RR, <i>Risk Ratio</i></p> <p>Alle weiteren Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>		

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unter Patisiran und Vutrisiran traten in der Studie HELIOS-A vergleichbar viele unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere UE auf, und dementsprechend ist auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,9773 bzw. 0,6867). Allerdings wurden in der Patisirangruppe häufiger schwere UE (38,1 %) als in der Vutrisirangruppe (15,6 %) beobachtet. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Nachteil für Patisiran (RR [95 %-KI]: 2,446 [1,390; 4,304], p-Wert = 0,0019). Auch schwerwiegende UE (SUE) wurden häufiger bei Patienten der Patisirangruppe (42,9 %) als bei Patienten der Vutrisirangruppe (26,2 %) beobachtet, wodurch sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergibt (RR [95 %-KI]: 1,634 [1,033; 2,585], p-Wert = 0,0360).

Darüber hinaus wurden in der randomisiert kontrollierten Studienphase bis Monat 18 fünf Todesfälle in der Studie HELIOS-A berichtet – in der Patisirangruppe verstarben drei Patienten, unter Vutrisiran waren dies zwei Patienten. Für keinen der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, und die Todesursache ist bei allen Patienten auf die Grunderkrankung oder andere Faktoren zurückzuführen.

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 7,1 % unter Patisiran bzw. mit 2,5 % unter Vutrisiran gering, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,1807). Für keines der Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

Spezifische Ereignisse differenziert nach SOC und PT

Allgemein stimmte die Mehrheit aller UE mit solchen Ereignissen überein, die üblicherweise bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose beobachtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Analyse der spezifischen UE jeglichen Schweregrades ergeben sich ausschließlich statistisch relevante Unterschiede zuungunsten von Patisiran: Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (RR [95 %-KI]: 4,357 [1,292; 14,694], p-Wert = 0,0176), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (RR [95 %-KI]: 9,683 [2,797; 33,514], p-Wert = 0,0003) bzw. bevorzugter Begriff (*Preferred Term, PT*) „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (RR [95 %-KI]: 60,070 [3,596; 1003,464], p-Wert = 0,0044).

Auch für spezifische schwere UE und SUE zeigen sich Nachteile für Patisiran auf Ebene der SOC und PT. Konkret besteht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowohl auf Ebene der schweren UE (RR [95 %-KI]: 4,067 [1,364; 12,129], p-Wert = 0,0119) als auch der SUE (RR [95 %-KI]: 2,582 [1,065; 6,259], p-Wert = 0,0358) ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Vutrisiran. Außerdem wird ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Vutrisiran auf Ebene der SUE für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ und den PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ festgestellt (jeweils RR [95 %-KI]: 20,023 [1,056; 379,808], p-Wert = 0,0459).

Unterstützend werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zusatzanalyse „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ dargestellt. Da lediglich in der Patisirangruppe eine Infusion verabreicht wurde, liegen für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ keine Daten aus der Vutrisirangruppe vor. Um ein vollständiges Bild zu erhalten, wurde daher *post-hoc* eine Analyse durchgeführt, in der die entsprechenden SOC und PT für beide Behandlungsgruppen ausgewertet wurden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einer Infusion dokumentiert wurde. Dabei zeigt sich für UE jeglichen Schweregrades für die SOC „Gefäßerkrankungen“ und das PT „Flush“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Patisiran. Darüber hinaus wurde auf Ebene der SUE ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Patisiran für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ beobachtet (siehe Tabelle 4-63 sowie Anhang 4-G in Modul 4 dieses Dossiers).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Auf Ebene der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurden überwiegend keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Patisiran und Vutrisiran beobachtet. Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die UESI werden im Folgenden beschrieben.

Patienten mit einer hATTR-Amyloidose haben häufig eine kardiale Beteiligung, sodass im Rahmen der UESI kardiale Ereignisse anhand der *Standardised MedDRA Queries (SMQ)* „Herzinsuffizienz“, der SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ und dem *High-Level Group Term (HLGT)* „Herzrhythmusstörungen“ untersucht wurden. Für die SMQ „Herzinsuffizienz“ besteht für Ereignisse jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Patisiran (RR [95 %-KI]: 3,320 [1,282; 8,600], p-Wert = 0,0135), und ein solcher Unterschied wird auch für nicht-schwere und schwerwiegende Ereignisse innerhalb dieses UESI festgestellt (jeweils

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR [95 %-KI]: 3,631 [1,023; 12,893], p-Wert = 0,0461). Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde kein Behandlungsunterschied beobachtet und alle für die Patisirangruppe berichteten Ereignisse hatten eine milde oder moderate Ausprägung. Für den HLGT „Herzrhythmusstörungen“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patisiran (RR [95 %-KI]: 0,290 [0,093; 0,903], p-Wert = 0,0326). In beiden Behandlungsarmen waren die meisten Ereignisse dabei von milder oder moderater Natur. Die Art der kardialen Ereignisse inklusive der Herzrhythmusstörungen stimmt dabei mit der Grunderkrankung der Patienten überein.

Im Gegensatz zur subkutanen Gabe von Vutrisiran erfolgt die Anwendung von Patisiran als intravenöse Infusion, die eine regelmäßige Prämedikation erfordert, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (*Infusion-Related Reactions*, IRR) zu minimieren. Daher wurde eine *post-hoc* definierte Analyse für UE, die im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation stehen, durchgeführt. Dazu wurden in beiden Behandlungsgruppen alle Ereignisse auf Ebene der SOC und PT herangezogen, die ursprünglich im Zusammenhang mit einer Prämedikation in der Patisirangruppe berichtet wurden. Für diese Analyse zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Patisiran bei Ereignissen jeglichen Schweregrades und nicht schweren Ereignissen (RR [95 %-KI]: 2,044 [1,277; 3,273], p-Wert = 0,0029) sowie bei schwerwiegenden Ereignissen (RR [95 %-KI]: 20,023 [1,056; 379,808], p-Wert = 0,0459).

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im vorliegenden Dossier konnte anhand der HELIOS-A Studie gezeigt werden, dass für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ein vergleichbarer vorteilhafter Behandlungseffekt von Patisiran und Vutrisiran vorliegt. Sowohl Patisiran als auch Vutrisiran konnten in der vorliegenden Studie die polyneuropathischen Symptome, die Mobilität, die Lebensqualität, den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad und den Ernährungszustand stabilisieren. Lediglich bei der Veränderung der kardialen Symptomatik liegt für einen der drei kardialen Biomarker (Troponin I) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran vor, wobei das untere Konfidenzintervall des Hedges' g den Schwellenwert von 0,2 unterschreitet. Für die kardialen Marker NT-proBNP und Troponin T wurde eine Stabilisierung sowohl unter Patisiran und Vutrisiran berichtet.

Darüber hinaus konnte für Patisiran in einer offenen globalen Extensionsstudie (ALN-TTR02-006) gezeigt werden, dass die Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes auch langfristig über einen Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten anhält. Patienten, die zuvor in der pivotalen APOLLO-Studie Placebo erhielten, profitierten in der offenen Extensionsstudie ebenfalls von der Therapie mit Patisiran, und ihr Zustand stabilisierte sich hinsichtlich der oben genannten Aspekte. Dabei zeigt sich auch, dass eine Verzögerung der Behandlung mit Patisiran zu einer geringeren Überlebensrate und schlechteren Mobilität führte. Diese Daten verdeutlichen daher die erheblichen positiven Auswirkungen einer frühzeitigen Diagnose sowie einer frühzeitigen effektiven Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie.

Insgesamt zeigen die Daten der Studie HELIOS-A, dass unter beiden RNAi-Therapeutika Patisiran und Vutrisiran die Krankheitsprogression aufgehalten und die polyneuropathische Symptomatik und Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline stabilisiert oder sogar verbessert werden kann. Somit wird das primäre Behandlungsziel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowohl durch Patisiran als auch Vutrisiran erreicht.

Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte zeigte sich in der Studie HELIOS-A kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei den Gesamtraten für UE jeglichen Schweregrades, nicht-schwere UE, Todesfälle und Therapieabbrüche. Ein Unterschied zwischen Patisiran und Vutrisiran konnte nur auf Ebene der schweren UE und SUE beobachtet werden. Dabei handelte es sich maßgeblich um UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, der SOC

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Erkrankungen des Immunsystems“, des PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ und des PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“.

Im Rahmen *post-hoc* definierter Analysen zeigte sich, dass einige ursprünglich im Zusammenhang mit der intravenösen Infusion oder der Prämedikation beobachteten UE häufiger unter Patisiran als unter Vutrisiran auftraten. Allerdings konnte anhand der offenen globalen Extensionsstudie (ALN-TTR02-006) gezeigt werden, dass bei Patienten, die aus der Placebogruppe der APOLLO-Studie auf die Behandlung mit Patisiran umgestellt wurden, häufiger infusionsbezogene Ereignisse auftraten als bei Patienten, die bereits in der APOLLO-Studie der Patisirangruppe zugeordnet waren (26,5 % versus 11,7 % mit einem Ereignis während der Extensionsstudie). Dies verdeutlicht, dass Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion im Laufe der Behandlung mit Patisiran in ihrer Frequenz abnehmen, wobei diese Ereignisse am häufigsten in den ersten drei Monaten auftraten. Darüber hinaus konnte in der Extensionsstudie gezeigt werden, dass die meisten der berichteten UE unter der langfristigen Behandlung mit Patisiran milder oder moderater Natur waren.

Insgesamt stellt Patisiran (Onpattro[®]) eine hochwirksame Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitsbildes inklusive der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigen Patisiran und Vutrisiran eine vergleichbare Wirksamkeit, mit der die primären Therapieziele erreicht werden können. Gleichzeitig werden für Patisiran jedoch statistisch signifikante Nachteile im Sicherheitsprofil gegenüber der subkutanen Injektion mit Vutrisiran beobachtet. Diese Nachteile sind zum Teil auf infusionsbedingte Reaktionen unter Patisiran zurückzuführen, und können mit dem intravenösen Applikationsweg und der erforderlichen Prämedikation in Zusammenhang gebracht werden. Derartige infusionsbedingte Reaktionen werden aber hauptsächlich zu Beginn der Behandlung mit Patisiran detektiert. Darüber hinaus handelt es sich bei Patisiran um ein seit 2018 in der Versorgung etabliertes Arzneimittel mit einem vertrauten Sicherheitsprofil, für das im Nutzenbewertungsverfahren als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde. Seitdem stellt Patisiran einen der Therapiestandards für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 dar.

Bei der der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegenden Studie HELIOS-A handelt es sich um eine qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT) der bestmöglichen Evidenzstufe Ib, für die auf Studienebene insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht. Darüber hinaus ergeben sich weder Einschränkungen bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, noch schränken die Subgruppenanalysen die Aussagen für die Gesamtpopulation ein. Daher wird die Aussagesicherheit der Studie HELIOS-A zusammenfassend als hoch bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der klinischen Evidenz auf Basis der Studie HELIOS-A ergibt sich somit für Patisiran (Onpattro[®]) im Vergleich zur zVT Vutrisiran **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

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

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

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

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten und letztendlich im Median bereits innerhalb von etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt. Ursächlich sind Mutationen im für TTR codierenden Gen, die Aminosäuresubstitutionen und somit Fehlfaltungen des in seiner normalen funktionellen Form als Homotetramer vorliegenden Proteins bedingen. Diese Fehlfaltungen vermindern die Stabilität der TTR-Homotetramere und begünstigen deren Dissoziation in partiell ungefaltete Dimere und Monomere, die letztlich als Amyloidfibrillen in unterschiedlichen Geweben aggregieren. Häufig betroffen sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist. Das klinische Spektrum umfasst dabei neben einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben als auch in ihrem Berufsleben limitiert. Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten.

Die Zielpopulation von Patisiran (Onpattro®) umfasst erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Behandlung mit Patisiran ist dabei unabhängig von dem der Erkrankung zugrundeliegenden Genotyp sowie einer potenziellen Vorbehandlung der Patienten. Die Therapie mit Patisiran ist zudem bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose angezeigt, die einen gemischten Phänotyp mit polyneuropathischer Beteiligung aufweisen. Somit ist eine Behandlung mit Patisiran trotz der hohen genotypischen und phänotypischen Variabilität für ein weites Spektrum von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose indiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist eine frühzeitige Diagnose, aber auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung der aggressiv progredient verlaufenden hATTR-Amyloidose angezeigt. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essenziell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression.

Fasst man die vorhandene Evidenz der vier im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel®), Inotersen (Tegsedi®), Patisiran (Onpattro®) und Vutrisiran (Amvuttra®) zusammen, zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor allem unter Tafamidis, aber auch unter Inotersen ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung. Zudem müssen sich mit Inotersen behandelte Patienten einem regelmäßigen Monitoring ihrer Thrombozyten-, Nieren und Leberwerte unterziehen, und es liegen auch dementsprechende Kontraindikationen für eine Behandlung mit Inotersen vor. Tafamidis ist außerdem lediglich für Patienten im Polyneuropathie-Stadium 1 zugelassen.

Vor der Verfügbarkeit von Patisiran als erstes RNAi-Therapeutikum in der Indikation im Jahr 2018 bestand somit ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Unter Patisiran können die klinischen Symptome stabilisiert oder sogar umgekehrt und die Krankheitsprogression aufgehalten werden. Für Patisiran liegen keine Kontraindikationen vor und darüber hinaus ist für die Therapie mit Patisiran kein mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehendes regelhaftes Monitoring angezeigt.

Mit Vutrisiran ist neben Patisiran seit dem Jahr 2022 ein weiteres RNAi-Therapeutikum als Therapieoption verfügbar, die eine vergleichbare Wirksamkeit zu Patisiran zeigt, dabei aber gleichzeitig ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist und einfach subkutan mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall verabreicht werden kann.

Vutrisiran und Patisiran sind somit die einzigen Arzneimittel, die die Krankheitsprogression aufhalten und die polyneuropathische Symptomatik und Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline stabilisieren oder sogar verbessern können. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen sollte frühestmöglich nach Symptombeginn starten; eine Fortsetzung der Therapie nach Progression in das Polyneuropathie-Stadium 3 ist je nach Einschätzung des Arztes und unter Nutzen-Risiko-Abwägungen möglich. Insgesamt stellen Vutrisiran und Patisiran daher bedeutsame Therapieoptionen in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	ca. 360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Kein Zusatznutzen	ca. 360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	416.714,57 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Stand der Lauer-Taxe: 15.09.2023 Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran (Amvuttra [®])	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	481.013,20 €
	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie des Stadiums 1	Tafamidis (Vyndaqel [®]) ^b	Erwachsene Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	143.611,93 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 in Modul 3 dieses Dossiers). Tafamidis (Vyndaqel[®]) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Stand der Lauer-Taxe: 15.09.2023

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis Onpattro 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.

Die Behandlung sollte nach Einsetzen der Symptome so frühzeitig wie möglich eingeleitet werden. Die Entscheidung zur Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, deren Erkrankung zum Polyneuropathie-Stadium 3 fortschreitet, sollte nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der allgemeinen Risiko-Nutzen-Einschätzung getroffen werden.

Bei Patienten, die Onpattro erhalten, wird zu einer Ergänzung mit Vitamin A in einer Dosis von etwa 2.500 IE pro Tag geraten.

Erforderliche Prämedikation

Alle Patienten sollen vor der Verabreichung von Onpattro eine Prämedikation erhalten, um das Risiko von IRR zu senken. Jedes der folgenden Arzneimittel sollte am Tag der Onpattro-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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Onpattro erhalten haben, bei denen keine IRRs aufgetreten sind.

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

Versäumte Dosis

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

- Wenn Onpattro innerhalb von drei Tagen nach der versäumten Dosis verabreicht wird, sollte die Dosisgabe gemäß dem ursprünglichen Schema des Patienten fortgesetzt werden.
- Wenn Onpattro 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 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1 x ULN oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] ≥ 30 bis < 90 mL/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro 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 Onpattro bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onpattro ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Onpattro muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.
- Es ist ein Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2- μ m-Inline-Infusionsfilter aus Polyethersulfon enthält. Die verwendeten Sets und Leitungen müssen frei von Diethylhexylphthalat sein.
- Die verdünnte Onpattro-Lösung muss intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 mL/min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend kann die Infusionsrate für den Rest der Infusion auf etwa 3 mL/min erhöht werden. Im Falle einer IRR kann die Infusionsdauer verlängert werden.
- Onpattro muss über eine freie venöse Zugangsleitung verabreicht werden. Die Infusionsstelle muss während der Verabreichung auf eine mögliche Infiltration hin überwacht werden. Eine vermutete Extravasation ist gemäß der lokalen Standardpraxis für nicht gewebeschädigende Substanzen zu behandeln.
- Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, auch 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 Infusion von Onpattro 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 sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusions-bedingte Reaktionen (IRR)

Bei mit Onpattro 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 ≥ 2 % der Patienten berichtet) von IRRs Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Die IRRs beinhalten möglicherweise auch Hypotonie und Synkopen.

Um das Risiko von IRR zu senken, sollten die Patienten am Tag der Onpattro-Infusion Arzneimittel zur Prämedikation erhalten, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn. Wenn es zu einer IRR kommt, sollte eine Verlangsamung oder Unterbrechung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Infusion abubrechen.

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

Vitamin-A-Mangel

Durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt die Behandlung mit Onpattro 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 beurteilt werden.

Patienten, die Onpattro erhalten, sollten eine tägliche orale 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 Onpattro 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 Onpattro muss somit eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Onpattro 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 Onpattro 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei einer Behandlung mit Onpattro 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 Onpattro 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 Onpattro 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 Onpattro 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- und des TSH-Spiegels (thyroidstimulierendes Hormon) erfolgen. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte der Fetus engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Onpattro eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Onpattro in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene bzw. den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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 Onpattro verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Onpattro 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 Onpattro auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Weitere Informationen

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Patisiran (Onpattro[®]) zu entnehmen.