

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Patisiran (Onpattro®)*

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

### **Modul 3 A**

*Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose  
(hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit  
Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 29.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-bedingten Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung .....	31
Tabelle 3-2: Einteilung der hATTR-bedingten Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung .....	32
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von Patienten mit diagnostizierter hATTR in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	48
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	49
Tabelle 3-5: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Patisiran (Onpattro®) .....	51
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-14: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation.....	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	76
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-17: <i>Risk-Management-Plan</i> .....	93
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	100

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Vutrisiran und Tafamidis.....	18
Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose.....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATTReuNET	Europäisches Netzwerk für hATTR-Amyloidose-bedingte Polyneuropathie ( <i>European Network for TTR-FAP</i> )
ATTRv	hereditäre Transthyretin Amyloidose
ATTRwt	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>
CYP2B6	Zytochrom-P450-Enzym 2B6 ( <i>Cytochrome P450 enzyme 2B6</i> )
DFL	Durchstechflaschen
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EKG	Elektrokardiographie
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL-5D Fragebogens ( <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i> )
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
etc.	<i>et cetera</i>
EU	Europäische Union

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie ( <i>Familial Amyloidotic Cardiomyopathy</i> )
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie ( <i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i> )
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
g	Gramm
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HRDB	Puls bei tiefem Einatmen ( <i>Heart Rate to Deep Breathing</i> )
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IE	Internationale Einheit
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen ( <i>Infusion-Related Reactions</i> )
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mBMI	<i>modified Body Mass Index</i>
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure ( <i>messenger Ribonucleic Acid</i> )
MS	Mitgliedstaat
N/A	Nicht zutreffend ( <i>Not Applicable</i> )
ng	Nanogramm
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OD	Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ( <i>Orphan Drug</i> )
PADO	<i>Predicted Age of Disease Onset</i>
PBP	Lageabhängiger Blutdruck ( <i>Postural Blood Pressure</i> )
PCS	Körperliche Summenskala ( <i>Physical Component Summary</i> )
PEG <sub>2000</sub> -C-DMG	Polyethylenglykol 2000-C-Dimyristoylglycerol
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PST	Präsymptomatische Untersuchungen ( <i>Presymptomatic Testing</i> )
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan ( <i>Risk Management-Plan</i> )
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz ( <i>Ribonucleic Acid interference</i> )
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
SF-36	<i>Short Form-(36)</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure ( <i>small interfering Ribonucleic Acid</i> )
St	Stück
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey</i>
TSH	Thyroidstimulierendes Hormon
TTR	Transthyretin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
V30M	Mutiertes Transthyretin-Protein, bei dem statt der Aminosäure Valin an Position 30 die Aminosäure Methionin eingebaut ist
V122I	Mutiertes Transthyretin-Protein, bei dem statt der Aminosäure Valin an Position 122 die Aminosäure Isoleucin eingebaut ist
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1]. Bei Patisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*, OD) [2]. Nach der Erstzulassung im Jahr 2018 erkannte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im zugehörigen Nutzenbewertungsverfahren einen beträchtlichen

Zusatznutzen für Patisiran an [3]. Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V ist nach Überschreiten eines Umsatzes von 30 Mio. € innerhalb von zwölf Kalendermonaten ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorzulegen. Der G-BA hat die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) aufgrund der Überschreitung dieser Umsatzschwelle mit dem Schreiben vom 01.12.2022 dazu aufgefordert, entsprechende Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1–6 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Patisiran zu übermitteln.

Für das Anwendungsgebiet für Patisiran wird die folgende zVT herangezogen:

- Vutrisiran

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Alnylam hat für den Wirkstoff Patisiran eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Anspruch genommen. Das Beratungsgespräch fand am 26.05.2023 statt (2023-B-055) [4]. Der G-BA hat für Patisiran die folgende zVT festgelegt:

- Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran

Die Einschränkung des Wirkstoffs Tafamidis (Vyndaquel®) auf eine Polyneuropathie des Stadiums 1 begründet sich dabei durch das Anwendungsgebiet dieses Arzneimittels. Als Weichkapseln mit einer Wirkstärke von 20 mg Tafamidis-Meglumin (im Nachfolgenden kurz als Tafamidis bezeichnet) ist Vyndaquel® „indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ [5].

Ferner setzt der G-BA voraus, „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 ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird“ [4].

Der G-BA weist abschließend 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 oder Vutrisiran im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann [4].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Benennung und Herleitung der zVT**

Für die Nutzenbewertung von Patisiran im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ bestimmt Alnylam die folgende zVT:

- Vutrisiran

Abweichend vom G-BA sieht Alnylam für Patienten mit einer Polyneuropathie im Stadium 1 Tafamidis nicht als geeignete zVT. Zur Begründung werden nachfolgend die vier Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargelegt.

#### ***Kriterium 1:***

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“ [6].

Im Anwendungsgebiet der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 sind die Arzneimittel Patisiran (Onpattro®) [1], Vutrisiran (Amvuttra®) [7] und Inotersen (Tegsedi®) [8] zugelassen. Für das Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel®) besteht eine Zulassung lediglich für erwachsene Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) und einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [5].

#### ***Kriterium 2:***

„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“ [6].

Im Anwendungsgebiet ist eine Lebertransplantation zwar eine mögliche nichtmedikamentöse Behandlungsoption, jedoch kommt diese nicht für jeden Patienten in Frage und stellt keine kurative Behandlung dar. Auch nach einer Lebertransplantation kann sowohl aufgrund der lokalen Synthese von mutiertem Transthyretin (TTR) in Retina und *Plexus choroideus* als auch infolge der Anlagerung von weiterhin in der Spenderleber produziertem Wildtyp-TTR an bereits bestehende Amyloidfibrillen die durch eine hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie oder Kardiomyopathie fortschreiten [9-15].

Die Durchführung einer Transplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und basiert unter Berücksichtigung der Risiken des Eingriffs und der lebenslang notwendigen Einnahme von Immunsuppressiva [13, 15] beispielsweise auf dem Krankheitsstadium, der Vorbelastung des Patienten, den Begleiterkrankungen und der kardialen Manifestation [12-14]. Generell handelt es sich bei der Lebertransplantation um einen höchst invasiven und risikoreichen Eingriff, und es wird allgemein eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 7 % bis 25 % für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie nach einer Lebertransplantation berichtet [15].

Sofern die Erkrankung bereits fortgeschritten ist, wird die Durchführung einer Lebertransplantation nicht mehr empfohlen. Dies wird zumeist durch ein Familiäres Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*; FAP) -Stadium > 1 und/oder eine kardiale Beteiligung mit einem verdickten intraventrikulären Septum oder eine *New York Heart Association* (NYHA) -Klasse > 1 (siehe auch Abschnitt 3.2.1) definiert [9, 13]. Neben einer V30M-Mutation haben Patienten, bei denen sich die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr manifestiert hat und die in einem frühen Krankheitsstadium sind und einen guten *Body Mass Index* (BMI) aufweisen, im Allgemeinen eine bessere Prognose nach einer Lebertransplantation [9, 10, 13, 16]. Vor allem in nicht-endemischen Ländern wie Deutschland treffen diese Eigenschaften jedoch nur auf einen kleinen Anteil der Patientenpopulation zu [14, 17]. Darüber hinaus kann eine korrekte und frühzeitige Diagnosestellung der hATTR-Amyloidose deutlich verzögert sein [9, 18] und ein Teil der Patienten kommt daher bei Diagnosestellung aufgrund der bereits fortgeschrittenen Symptomatik gemäß den Empfehlungen ohnehin nicht mehr für eine Transplantation in Frage.

Insgesamt ist durch die Verfügbarkeit der zielgerichteten Arzneimitteltherapien die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen global deutlich gesunken [19]. So ist die Lebertransplantation als hochgradig invasive und risikobehaftete Therapieoption mit den hier geschilderten Limitationen und einer darüber hinaus begrenzten Anzahl an Spenderorganen mittlerweile als *ultima ratio* zu sehen und hat daher auch in Deutschland an Relevanz verloren [14].

### **Kriterium 3:**

„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ [6].

Im Anwendungsgebiet liegen die folgenden aktuellen Nutzenbewertungen vor:

- Inotersen (Vorgangsnummer D-381) mit einem Beschluss des G-BA vom 22.03.2019: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen [20]
- Patisiran (Vorgangsnummer D-391) mit einem Beschluss des G-BA vom 22.03.2019: beträchtlicher Zusatznutzen [3]
- Tafamidis (Vorgangsnummer D-611) mit einem Beschluss des G-BA vom 20.05.2021: Zusatznutzen nicht belegt [21]

- Vutrisiran (Vorgangsnummer D-877) mit einem Beschluss des G-BA vom 06.04.2023: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen [22]

**Kriterium 4:**

„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ [6].

Für die Wirkstoffe Tafamidis und Inotersen liegen keine direkt vergleichenden Studien mit anderen in der Indikation zugelassenen Wirkstoffen vor. Nur für die Wirkstoffe Vutrisiran und Patisiran besteht eine direkt vergleichende Studie (HELIOS-A), die Gegenstand der Nutzenbewertung für Vutrisiran war. Daher werden im Folgenden zur Herleitung der zVT die Evidenz aus den jeweiligen pivotalen Studien [23-25] sowie die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertungen durch den G-BA [3, 20-22, 26] zusammengefasst und anschließend ein indirekter Vergleich zur Bewertung der Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Tafamidis beschrieben [27].

Evidenz für die zugelassenen Wirkstoffe und Bewertungen des G-BA*Tafamidis*

Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) ist ein Stabilisator des TTR-Proteins und wurde in der Europäischen Union (EU) am 16.11.2011 als *Orphan Drug* unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [28]. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) hat die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) hingegen im Jahr 2012 einen *Complete Response Letter* erteilt, in dem zum einen eine zweite Wirksamkeitsstudie gefordert und zum anderen zusätzliche Informationen bezüglich der Daten des eingereichten Zulassungsantrags angefragt wurden [29]. Eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-Amyloidose und Polyneuropathie besteht für den Wirkstoff Tafamidis in den USA bis heute nicht. Zugelassen ist Tafamidis hier nur für die Behandlung der Kardiomyopathie bei Patienten mit einer ATTR- oder einer hATTR-Amyloidose [30]. Auch in der Schweiz liegt keine Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der Polyneuropathie bei einer hATTR-Amyloidose vor.

Die europäische Zulassung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 beruht auf der pivotalen Studie Fx-005. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase 2/3-Studie mit einer 18-monatigen Behandlungsphase, in der 128 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer peripheren oder autonomen Neuropathie eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Tafamidis oder Placebo randomisiert wurden. Dabei wurden ausschließlich Patienten mit einer V30M-Mutation berücksichtigt, und basierend auf Informationen der öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente ist davon auszugehen, dass alle Patienten Träger einer *early-onset*-Variante dieser Mutation waren und eine Polyneuropathie des Stadiums 1 hatten. Die co-primären Endpunkte der Studie waren definiert als Responderanalyse des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) mit einem Responsekriterium von einer Veränderung von < 2 Punkten im Vergleich zu Baseline sowie als Lebensqualität gemessen

anhand des patientenberichteten krankheitsspezifischen Fragebogens *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN). Beide co-primären Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Tafamidis und Placebo für die *Intention-To-Treat* (ITT) -Population zu Monat 18 der Studie. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafamidis konnten lediglich für eine kleinere Patientenpopulation berichtet werden, die die Studie gemäß des Studienprotokolls beendet hatten. Diese präspezifizierte *Efficacy-Evaluable*-Population umfasste alle Patienten der ITT-Population, die keine fehlenden Werte für die co-primären Endpunkte zu Monat 18, mindestens 80 % der Studienmedikation eingenommen und keine wesentlichen Protokollverletzungen hatten. Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war akzeptabel, mit vergleichbaren Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Behandlungsgruppen [23, 31, 32].

In seiner Nutzenbewertung mit Beschluss vom 07.06.2012 sah der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo aufgrund des geringen Effekts, der anhand des NIS-LL auf Basis einer Datenimputation im Rahmen sekundärer Analysen in der Zulassungsstudie gezeigt wurde. Dabei geht der G-BA auch auf die Limitationen dieser Ergebnisse ein, genauer gesagt auf die geringe Ausprägung der Krankheitssymptomatik sowie auf die Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer *early-onset-V30M*-Mutation [26, 33]. In der Neubewertung von Tafamidis aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze für *Orphan Drugs* mit Beschluss vom 20.05.2021 hingegen wurde gegenüber der zVT Patisiran kein Zusatznutzen zugesprochen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Evidenz für einen solchen Vergleich vorgelegt wurde [21].

### *Inotersen*

Inotersen (Tegsedi®) fördert als synthetisches Antisense-Oligonukleotid gezielt den Abbau der *TTR*-Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) und hemmt so letztlich die *TTR*-Proteinbiosynthese. Dieses *Orphan Drug* wurde in der EU am 06.07.2018 in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [34]. Die Zulassung von Inotersen beruht auf der pivotalen Studie NEURO-TTR. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase 2/3-Studie mit einer 65-wöchigen Behandlungsphase, in der 173 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 unabhängig von der zugrundeliegenden *TTR*-Mutation eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Inotersen oder Placebo randomisiert wurden. Die co-primären Endpunkte der Studie waren definiert als die Änderung des *modified Neuropathy Impairment Score+7* (mNIS+7) bzw. des Norfolk-QoL-DN von Baseline zu Woche 66. Für beide Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Inotersen festgestellt werden. Außerdem lag ein ebenfalls statistisch signifikanter Vorteil für Inotersen für die Änderung der Körperlichen Summenskala (*Physical Component Summary*, PCS) des generischen Lebensqualitätsfragebogens *Short Form*-(36) (SF-36) zu Woche 65 vor. In der Inotersengruppe kam es zu fünf Todesfällen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier der fünf Todesfälle standen dabei mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Des Weiteren wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) einer Glomerulonephritis bzw. einer Thrombozytopenie berichtet, wobei einer der oben genannten Todesfälle auf eine

Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen war. Daher wurden Patienten im Folgenden verstärkt in Hinsicht auf diese Ereignisse überwacht und entsprechende Empfehlungen in Bezug auf das Monitoring und eine Dosierungsanpassung als Reaktion auf die Überwachungsergebnisse sowie Warnhinweise in die Fachinformation aufgenommen [8, 24, 35]. Darüber hinaus müssen auch die Leberenzyme der Patienten regelmäßig überwacht werden, und in Bezug auf die Thrombozytenzahl sowie auf die Nieren- und Leberfunktion definiert die Fachinformation entsprechende Kontraindikationen [8].

In seiner Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 22.03.2019 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Inotersen gegenüber Placebo fest. In der Gesamtbewertung sah der G-BA dabei einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Inotersen für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36-Fragebogens, gleichzeitig aber auch einen höheren Schaden unter Inotersen in Bezug auf UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten [20].

### *Vutrisiran*

Genauso wie Patisiran ist Vutrisiran ein sogenanntes Ribonukleinsäure-Interferenz (*Ribonucleic Acid interference*, RNAi) -Therapeutikum, das basierend auf dem innovativen Prinzip der RNAi zielgerichtet die Expression des krankheitsauslösenden TTR-Proteins inhibiert [7]. Im Gegensatz zu Patisiran ist Vutrisiran ein RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das auf der von Alnylam spezifisch entwickelten *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC) -Technologie sowie der N-Acetylgalactosamin (GalNAc) -Konjugat-Technologie beruht [36]. Durch die Kombination dieser beiden innovativen Technologien ist eine subkutane Applikation von Vutrisiran lediglich alle drei Monate notwendig, eine Prämedikation ist unter Vutrisiran im Gegensatz zu Patisiran nicht angezeigt [25].

Vutrisiran wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens am 15. September 2022 in der EU zugelassen und am 15. Oktober 2022 in Deutschland erstmalig in Verkehr gebracht. Vutrisiran ist indiziert zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [37]. Die Zulassung von Vutrisiran beruht auf der pivotalen Studie HELIOS-A, einer globalen, offenen Phase 3-Studie mit einer 18-monatigen Erstbehandlungsphase, in der 164 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran 3:1 randomisiert wurden. Auf diese bereits abgeschlossene 18-monatige, randomisiert kontrollierte Studienphase folgt eine derzeit noch laufende 42-monatige Extensionsphase, in der alle Patienten mit Vutrisiran behandelt werden. In der 18-monatigen Erstbehandlungsphase erhielten die Patienten Vutrisiran als subkutane Injektion einmal alle 3 Monate oder Patisiran als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotale Studie für Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Als sekundäres Studienziel der Studie HELIOS-A wurde zudem ein *a priori* definierter Test auf

Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels durchgeführt. Unter Vutrisiran wurde nicht nur eine Stabilisierung oder Verbesserung der Neuropathie (mNIS+7) und der Lebensqualität der Patienten (Norfolk-QoL-DN) zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline berichtet, sondern auch der Gehgeschwindigkeit (*Timed 10-Meter Walk Test*, T10MWT), des Ernährungszustandes (*modified Body Mass Index*, mBMI), des Gesundheitszustandes (visuelle Analogskala des EuroQoL-5D Fragebogens, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale*, EQ-5D-VAS) und des Invaliditätsgrades (*Rasch-Built Overall Disability Score*, R-ODS). Dabei ergeben sich im Vergleich zur externen Placebogruppe ausnahmslos statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vutrisiran. Zudem konnte anhand des *a priori* definierten Kriteriums auch der formale Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran erbracht werden: Die prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel in der Vutrisirangruppe war bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Referenzarm der Studie nicht unterlegen [25, 38].

In der Nutzenbewertung für Vutrisiran wurde mit Beschluss des G-BA vom 06.04.2023 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Patisiran für die gesamte Zulassungspopulation festgestellt. Dieser Zusatznutzen beruht vor allem auf einer geringeren Rate an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [22].

#### Indirekter Vergleich der Wirksamkeit von Vutrisiran und Tafamidis

Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch für Patisiran als zVT Tafamidis (nur bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1) oder Vutrisiran (für die gesamte Zulassungspopulation) festgelegt. Die Wirksamkeit dieser beiden Wirkstoffe wurde anhand der oben beschriebenen placebokontrollierten pivotalen Studie Fx-005 [23] bzw. auf Basis der Studie HELIOS-A [25] nachgewiesen. Direkt vergleichende Studien für diese Wirkstoffe liegen nicht vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit von Vutrisiran und Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose durchgeführt und publiziert [27], der nachfolgend näher beschrieben wird.

#### *Identifizierung relevanter Studien für den indirekten Vergleich*

Zur Identifizierung relevanter randomisierter, kontrollierter Studien für einen indirekten Vergleich wurde im September 2021 eine systematische Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken, Konferenzarchiven und Studienregistern durchgeführt. In Bezug auf Tafamidis basierten alle eingeschlossenen Publikationen dieser Recherche auf der placebokontrollierten Studie Fx-005. Für den indirekten Vergleich nach Bucher von Vutrisiran gegenüber Tafamidis wurden die patientenindividuellen Daten der pivotalen Studie HELIOS-A für Vutrisiran sowie der externen Placebogruppe der Studie APOLLO zu Monat 18 herangezogen, um Effektschätzungen für Vutrisiran zu ermitteln.

#### *Durchführung und Ergebnisse des indirekten Vergleichs*

Zwischen den Studien HELIOS-A und Fx-005 bestehen sowohl Unterschiede im Design als auch bei der Patientenpopulation. So wurde die Studie Fx-005 als randomisierter Vergleich von Tafamidis gegen Placebo konzipiert. Dagegen diente der Placeboarm der Studie APOLLO als

externe Kontrolle der Studie HELIOS-A, und diese Studie wurde daher entsprechend so geplant, dass möglichst wenige Unterschiede zwischen APOLLO und HELIOS-A bestehen. Außerdem wurden in die Studie Fx-005 ausschließlich Patienten mit einem FAP-Stadium 1 eingeschlossen, während in den Studien HELIOS-A und APOLLO auch Patienten im Stadium 2 behandelt wurden. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurde für die primäre Analyse des indirekten Vergleichs zwischen Vutrisiran und Tafamidis eine Teilpopulation der Studien HELIOS-A/APOLLO mit einem FAP-Stadium 1 zu Baseline herangezogen, während der Vergleich zwischen den Gesamtpopulationen als sekundäre Analyse durchgeführt wurde. Zwischen den Studien bestanden weiterhin Unterschiede bezüglich des Umgangs mit fehlenden Daten, die für den indirekten Vergleich mittels verschiedener Imputationsmethoden adressiert wurden. Des Weiteren wurden zur Durchführung des indirekten Vergleichs aus dem prädefinierten Endpunkt mNIS+7 der Studien HELIOS-A/APOLLO die Werte für den NIS-LL, eine Subdomäne des mNIS+7, abgeleitet.

Der indirekte Vergleich zwischen Vutrisiran und Tafamidis wurde über den Brückenkomparator Placebo nach der Methode von Bucher durchgeführt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs demonstrieren, dass Vutrisiran einen größeren Behandlungseffekt bei allen für die Analyse verfügbaren Endpunkten zur Polyneuropathie (NIS-LL), Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN) und Ernährungszustand (mBMI) hat. Diese Ergebnisse waren über die primäre und die sekundäre Analyse hinweg konsistent und zeigen für die kontinuierliche Analyse dieser Endpunkte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Vutrisiran gegenüber Tafamidis (Abbildung 3-1). Für die Responderanalyse des NIS-LL mit einem Responsekriterium „Veränderung von  $< 2$  Punkten im Vergleich zu Baseline“ konnte zudem ein numerischer Vorteil zugunsten von Vutrisiran festgestellt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung bei der Datenerhebung der UE und SUE in den Studien Fx-005 und HELIOS-A/APOLLO wurden Sicherheitsereignisse im indirekten Vergleich von Tafamidis und Vutrisiran nicht analysiert. Die Daten der Einzelstudien zeigen jedoch für beide Wirkstoffe eine gute Sicherheit und Verträglichkeit.

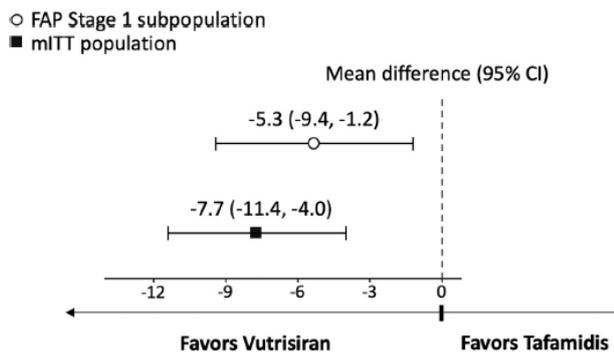


Figure 1. Mean difference between vutrisiran and tafamidis on 18-month changes from baseline in NIS-LL. CI: confidence interval; FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy; mITT: modified intention-to-treat; NIS-LL: Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs.

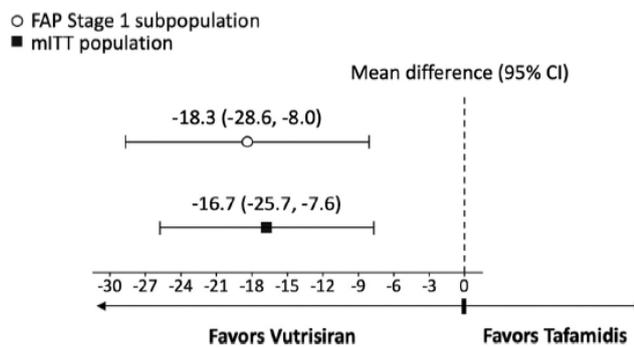


Figure 2. Mean difference between vutrisiran and tafamidis on 18-month changes from baseline in Norfolk QOL-DN. CI: confidence interval; FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy; mITT: modified intention-to-treat; Norfolk QOL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

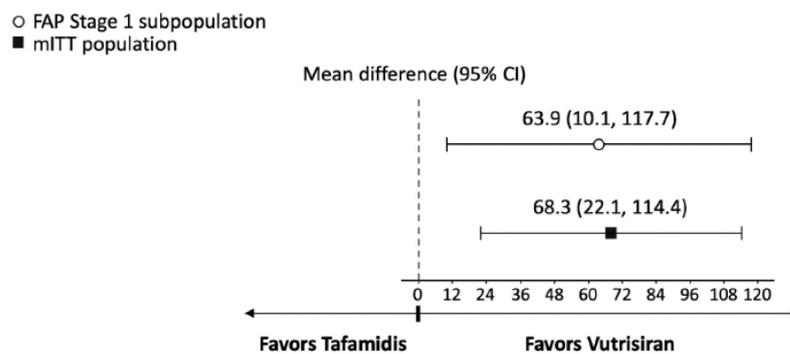


Figure 3. Mean difference between vutrisiran and tafamidis on 18-month changes from baseline in mBMI. CI: confidence interval; FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy; mBMI: modified Body Mass Index; mITT: modified intention-to-treat. \*mBMI = (weight [kg]/height [m<sup>2</sup>]) × (albumin [g/L]); higher values indicate more favorable nutritional status.

Abbildung 3-1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Vutrisiran und Tafamidis (Figure 1) Veränderung des mittleren NIS-LL-Wertes, (Figure 2) Veränderung des mittleren Norfolk-QoL-DN-Wertes, (Figure 3) Veränderung des mittleren mBMI.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Abbildung aus Merkel et al. (2023) [27].

### *Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs*

Insgesamt weisen die im Rahmen dieses indirekten Vergleichs nach der Methode von Bucher 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. Dieser Behandlungsunterschied konnte konsistent für alle für die Analyse zur Verfügung stehenden Endpunkte NIS-LL, Norfolk-QoL-DN und mBMI sowie für beide Analysepopulationen (Teilpopulation mit FAP-Stadium 1 bzw. Gesamtstudienpopulation) gezeigt werden und war darüber hinaus für die kontinuierliche Analyse dieser Endpunkte statistisch signifikant [27].

### *Krankheitsprogress unter Tafamidis*

In der pivotalen Studie Fx-005 verschlechterte sich für mit Tafamidis behandelte Patienten der Wert für den Endpunkt NIS-LL im Durchschnitt um 2,81 Punkte, der Wert für die Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN im Durchschnitt um 2,4 Punkte im Vergleich zu Baseline [23, 32]. Insgesamt hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) aus den Ergebnissen dieser pivotalen Studie das vom Hersteller beantragte Anwendungsgebiet dahingehend eingeschränkt, dass Tafamidis nur angewendet werden soll, „um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ [5, 32]. Auf Basis der offenen Extensionsstudie wurde die Langzeitwirkung von Tafamidis für Patienten mit einem NIS-LL-Wert von  $\leq 10$  Punkten zu Behandlungsbeginn untersucht. Für diese Patienten zeigte sich eine langsame neuropathische Progression unter Tafamidis, der NIS-LL verschlechterte sich dabei im Durchschnitt um 5,3 Punkte innerhalb von fünfeneinhalb Jahren [39]. Eine neuropathische Progression unter Tafamidis wurde allgemein über verschiedene Mutationen hinweg für 40–65 % der Patienten innerhalb eines Jahres beobachtet [40-43]. Dabei war der Behandlungseffekt von Tafamidis auf die Verlangsamung der neuropathischen Progression bei Patienten mit einer *early-onset-V30M*-Mutation bzw. mit einer *late-onset-V30M*-Mutation und/oder Nicht-V30M-Mutation und einer weiter fortgeschrittenen Neuropathie zu Baseline zwischen verschiedenen Studien inklusive der pivotalen Studie Fx-005 nicht konsistent [23, 41, 42, 44].

Tafamidis hat zwar aufgrund seines Wirkmechanismus das Potenzial, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen; bei der Mehrheit der Patienten hält es die Progression und somit die Ausbildung von schweren Krankheitsmanifestationen, die mit erheblichen Einschränkungen im Alltag und der Lebensqualität bis hin zum Tod einhergehen, nicht auf [41-43, 45]. Die Progression der Erkrankung ist dabei oftmals bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres zu verzeichnen [41]. Das Fortschreiten der Erkrankung unter Tafamidis korreliert darüber hinaus mit der Schwere der neurologischen Erkrankung zu Therapiebeginn. So weisen Patienten mit einem *Polyneuropathy Disability (PND)*-Wert von II (siehe Tabelle 3-1) unter Tafamidis eine deutlich schnellere Verschlechterung der neurologischen Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit einem PND-Wert von I auf [43]. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass TTR bei Patienten, die Tafamidis erhalten, weiterhin vollständig exprimiert wird; und obwohl Tafamidis die TTR-Tetramere stabilisiert, können diese nach wie vor dissoziieren (wenn auch in einem geringeren Maß) und sich als

Amyloidfibrillen im gesamten Körper ablagern. Es lässt sich somit festhalten, dass unter Tafamidis das primäre Therapieziel – ein Stopp der Krankheitsprogression – nicht erreicht wird.

Dagegen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran in der Studie HELIOS-A nicht nur für Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 gezeigt, sondern darüber hinaus neben der V30M-Mutation auch bei Nicht-V30M-Mutationen mit insgesamt 21 verschiedenen *TTR*-Genotypen etabliert. Die häufigsten Nicht-V30M-Mutationen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % waren T60A, E89Q und A97S. In dieser Studie wurde unter Vutrisiran nicht nur eine Stabilisierung oder Verbesserung der Neuropathie (mNIS+7) und der Lebensqualität der Patienten (Norfolk-QoL-DN) zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline berichtet, sondern auch der Gehgeschwindigkeit (T10MWT), des Ernährungszustandes (mBMI), des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) und des Invaliditätsgrades (R-ODS) [25, 38]. Dabei konnten auf Basis der prädefinierten Subgruppenanalysen keine Effektmodifikationen auf die Wirksamkeitsendpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN und darüber hinaus auch nicht auf die weiteren im Nutzendossier von Vutrisiran dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte festgestellt werden [25, 38]. Die dabei untersuchten Subgruppen umfassten neben dem FAP-Stadium und dem Genotyp auch eine vorherige Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator und zeigen so die Wirksamkeit von Vutrisiran auch für Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem Tetramer-Stabilisator [25, 38, 46]. Dabei hatten 47 (38,5 %) der mit Vutrisiran behandelten Patienten keine vorhergehende Therapie mit diesen Wirkstoffen, während 53 (43,4 %) Patienten bereits mit Tafamidis und 22 (18,0 %) Patienten mit Diflunisal (*TTR*-Stabilisator, *off-label*) vor Beginn der Studie behandelt worden waren. Die Gabe dieser Arzneimitteltherapien war während der Studie HELIOS-A nicht erlaubt [25, 38].

### Therapieempfehlungen

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieempfehlungen sprechen sich für eine frühzeitige Behandlungsumstellung bei Patienten mit einer progredienten Polyneuropathie aus. Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung für eine *First-Line*-Therapie [4], jedoch wird explizit darauf hingewiesen, dass eine Behandlungsumstellung bei einer fortschreitenden Polyneuropathie nicht herausgezögert werden sollte, bis die Erkrankungsschwere das nächste Stadium der Polyneuropathie erreicht [14]. Dies ist umso bedeutender, wenn man sich den aggressiv progredienten Charakter der hATTR-Amyloidose vor Augen führt [14, 47-49].

### **Fazit**

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 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-TTR-Spiegel und dem prädefinierten Vergleich mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO [25], 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 [38].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den 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 [3, 25, 38, 50]. Dagegen zeigt die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [23, 32, 40-44]. Darüber hinaus weisen die im Rahmen des 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 [27]. Den Wirkstoff Inotersen sieht der G-BA aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils derzeit nicht als Teil der zVT für Patisiran [4]. So konnte Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht aufhalten oder gar verbessern. Auch die Lebensqualität verbesserte sich in der Inotersengruppe im Vergleich zu Baseline nicht [24]. Des Weiteren wurden unter Inotersen Thrombozytopenien einschließlich schwerwiegender Blutungen sowie eine Glomerulonephritis als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert. Es liegen dementsprechende Kontraindikationen für die Anwendung des Arzneimittels vor, und die Patienten müssen sich bei der Behandlung mit Inotersen einem aufwändigen Monitoring unterziehen [8, 24, 35, 51].

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.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird in Modul 4 die pivotale 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 [52]. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit der Studienintervention Vutrisiran und setzt so die vom G-BA festgesetzte zVT [4] um. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Patisiran bleibt die abweichende Festlegung der zVT durch Alnylam daher ohne Konsequenz.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für den Abschnitt 3.1 dienten die Fachinformationen der genannten Wirkstoffe [1, 5, 7, 8], Beschlüsse zu den Nutzenbewertungsverfahren [3, 20-22, 26] sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.05.2023 (2023-B-055) [4]. Weitere Quellen wurden in einer freien Literaturrecherche identifiziert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
2. European Medicines agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Onpattro (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA) Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10) 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-055. 2023.
5. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Stand: August 2023). 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2, in Kraft getreten am 22. Juli 2023: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO\\_2023-04-20\\_iK\\_2023-07-22.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf).
7. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2023). 2023.
8. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2023). 2023.
9. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S14-26.
10. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 2010;75(4):324-7.
11. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011;18(4):200-5.
12. Hund E. Hereditäre Transthyretin-Amyloidosen. *Der Nervenarzt*. 2014;85(10):1291-7.
13. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):31.
14. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3(5):369-83.

15. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*. 2015;47(8):625-38.
16. Suhr OB, Larsson M, Ericzon B-G, Wilczek HE, on behalf of the Fsi. Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*. 2016;100(2):373-81.
17. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S3-13.
18. Adams D, on behalf of the European Network for T-F. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S1–S2.
19. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:109-23.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis – Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie): 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis-ATTR-PN\\_D-611\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)): 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
23. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):22-31.
25. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022:1-9.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf).
27. Merkel M, Danese D, Chen C, Wang J, Wu A, Yang H, et al. Indirect treatment comparison (ITC) of the efficacy of vutrisiran and tafamidis for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2023;1-10.
28. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 16.11.2011 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Vyndaqel - Tafamidis" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2011. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111116108892/dec\\_108892\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111116108892/dec_108892_de.pdf).
29. Pfizer. FDA Issues Complete Response Letter For Pfizer's Tafamidis Meglumine New Drug Application: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-issues-complete-response-letter-for-pfizer-s-tafamidis-meglumine-new-drug-application>.
30. Pfizer. Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
31. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(4):473-81.
32. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Vyndaqel – tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294: 2011. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf).
34. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.7.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tegsedi - Inotersen" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec\\_141565\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_de.pdf).
35. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Tegsedi – International non-proprietary name: inotersen – Procedure No. EMEA/H/C/004782/0000: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf).

36. Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, Trapp C, Schlegel MK, Qian K, et al. Advanced siRNA Designs Further Improve In Vivo Performance of GalNAc-siRNA Conjugates. *Molecular Therapy*. 2018;26(3):708-17.
37. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec\\_156772\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec_156772_de.pdf).
38. Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vutrisiran (Amvuttra®), Modul 4 A, Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2: 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022\\_10\\_13\\_Modul4A\\_Vutrisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022_10_13_Modul4A_Vutrisiran.pdf).
39. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178-83.
40. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;362:266-71.
41. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*. 2013;20(12):1539-45.
42. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):916-24.
43. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*. 2017;264(2):268-76.
44. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(6):1011-20.
45. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021;28(2):91-9.
46. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Amvuttra– International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000: 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf).
47. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.

48. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
49. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-31.
50. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf).
52. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Patisiran (Onpattro®) ist zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

#### Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und rasch fortschreitende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten führt und letztendlich tödlich verläuft [2-4]. Ursache für die Entstehung der Erkrankung sind Mutationen im für Transthyretin (TTR codierenden Gen, die zu Aminosäuresubstitutionen und somit zu Fehlfaltungen des in seiner normalen funktionellen Form als Homotetramer vorliegenden Proteins führen [5, 6]. Durch diese Mutationen wird die Stabilität des tetrameren TTR vermindert, was letztlich die Entstehung von Amyloidfibrillen begünstigt. Ohne Therapie führt die hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in der Regel innerhalb von 7–12 Jahren nach Eintreten der ersten Symptome zum Tod, meist aufgrund einer kardialen Dysfunktion, Infektion oder Kachexie [2, 3, 7]. Die Seltenheit der Erkrankung und zu Beginn meist unspezifische Symptomatik erschwert und verzögert die endgültige Diagnose. Infolge der Verzögerung und des im Verlauf aggressiv-progredienten Charakters der hATTR-Amyloidose versterben die Patienten im Median daher bereits innerhalb von etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung [8]. Die Überlebenszeit der Patienten kann hierbei aber durch geno- und phänotypische sowie durch weitere Faktoren variieren, sodass beispielsweise das mediane Überleben nach Diagnose bei Patienten mit einer kardialen Beteiligung lediglich 3,4 Jahre beträgt [9].

Das TTR-Protein, auch bekannt als Präalbumin, wird hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber synthetisiert, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas gebildet wird [10, 11]. Die physiologische Funktion des homotetrameren TTR ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter of Thyroxin and Retinol*) [12].

Es sind ungefähr 160 amyloidogene Punktmutationen im *TTR*-Gen bekannt [3]. Die daraus resultierenden Aminosäuresubstitutionen führen zu Fehlfaltungen des Proteins, welche die Dissoziation der TTR-Homotetramere in Dimere und schließlich in Monomere begünstigen.

Sowohl die Dimere als auch die Monomere liegen dissoziiert in einer partiell ungefalteten Konformation vor, die es ermöglicht, dass sich die Proteine zu ersten toxischen, nicht-fibrillären Aggregaten zusammenschließen. Diese Aggregate fusionieren in Folge mit TTR-Tetrameren, aber auch mit anderen Proteinen und Proteoglykanen, zu Amyloidfibrillen, welche sich kontinuierlich im extrazellulären Raum des gesamten Körpers ablagern können [13]. Häufig betroffene Gewebe sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [3, 14]. 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 [3, 14-17].

Da die hATTR-Amyloidose eine vererbte Erkrankung ist, wird bei den betroffenen Patienten bereits ab der Geburt fehlgefaltetes TTR gebildet. Dennoch weisen die Betroffenen zumeist erst im Erwachsenenalter Amyloid-Ablagerungen auf, sodass die Merkmale der Erkrankung in der Regel nur bei Erwachsenen wahrnehmbar sind [3, 18-20]. Das Alter kann bei Krankheitsbeginn zwischen 20 bis 80 Jahren stark variieren, zum Teil in Abhängigkeit des Genotyps der Patienten [3, 18, 19]. Hier existiert eine bimodale Verteilung: Bei einigen Patienten setzt die Symptomatik bereits in früheren Lebensjahren ein (*early-onset*, < 50 Jahre), bei anderen Patienten wiederum macht sich die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Alter bemerkbar (*late-onset*, > 50 Jahre) [3].

Obwohl durch den autosomal-dominanten Erbgang des Merkmals beide Geschlechter von der Erkrankung betroffen sein können, erkranken Männer häufiger als Frauen [8, 14, 21]. Zudem ist die Penetranz der hATTR-Amyloidose nicht vollständig und abhängig von der ursächlichen Mutation. Doch selbst bei derselben Mutation im *TTR*-Gen werden unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten berichtet, dass es zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Träger der V30M-Mutation an einer hATTR-Amyloidose erkrankt, mit etwa 11 % in Schweden bzw. 18 % in Frankreich bezogen auf das 50. Lebensjahr vergleichsweise niedrig. Im Gegensatz dazu wird für Portugal eine ungleich höhere Penetranz der V30M-Mutation von 60 % bis 80 % für dieses Alter berichtet [2, 14].

Die Verteilung der *TTR*-Genotypen ist sehr heterogen. Die am häufigsten vorkommende V30M-Mutation ist bei etwa 50 % aller Patienten mit einer hATTR-Amyloidose weltweit zu detektieren und besonders bei Familien mit portugiesischer, schwedischer, japanischer oder brasilianischer Abstammung prävalent [14, 19]. So weisen mit ca. 97 % fast alle Patienten im endemischen Portugal eine V30M-Mutation des Proteins auf [17, 22]. Im nicht-endemischen Frankreich hingegen haben nur um die 50–60 % der betroffenen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose eine V30M-Mutation, die hier zudem in der Regel mit einem späten Erkrankungsbeginn (*late-onset*) verbunden ist. Ebenso ist in Deutschland nur ungefähr die Hälfte der Erkrankungsfälle (40–60 %) auf die *late-onset*-V30M-Mutation zurückzuführen [14, 17, 19]. Im Vergleich dazu ist bei Menschen mit afro-amerikanischer Abstammung die mit einer vorwiegend kardiomyopathischen Ausprägung assoziierte Mutation V122I besonders prävalent und mit 47 % bei fast der Hälfte der amerikanischen Patienten vorzufinden [16, 17, 23].

In Europa wird die Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit polyneuropathischer Beteiligung auf weniger als einen Erkrankungsfall pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei in endemischen Ländern wie Portugal oder Schweden die Prävalenz deutlich höher ist und je nach Region bis zu 1 pro 10.000 oder sogar 1 pro 1.000 Einwohner betragen kann [14, 16, 19, 24]. Deutschland zählt zu den nicht-endemischen Regionen der Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 5 pro 1.000.000 Einwohner [3, 19].

Neben dieser vererbaren Form der TTR-Amyloidose kann es bei älteren Patienten auch zur Bildung von TTR-Amyloidfibrillen kommen, ohne dass eine entsprechende Mutation im *TTR*-Gen vorliegt. Bei dieser senilen Form der TTR-Amyloidose (ATTRwt) bilden sich natürlicherweise während des körperlichen Alterungsprozesses Ablagerungen des Wildtyp-TTR, üblicherweise im Herzen. Diese Ablagerungen führen allerdings nicht immer zu Polyneuropathien. Von dieser ATTRwt-Amyloidose sind vor allem Männer betroffen [3].

### Symptomatik der hATTR-Amyloidose

Die durch die Amyloid-Ablagerungen ausgelösten Symptome hängen einerseits vom Mutationsgenotyp und vom Stadium der Erkrankung ab, andererseits können sie aber auch patientenindividuell variieren und in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. So kann die gleiche Mutation des *TTR*-Gens bei zwei Patienten zu sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen führen, selbst innerhalb derselben Familie. Dieses heterogene Krankheitsbild umfasst unter anderem sensorische und motorische, autonome sowie kardiale Symptome [3, 14, 15].

Anhand der zwei wesentlichen klinischen Ausprägungen wurde in der Vergangenheit eine Einteilung der Erkrankung in eine TTR-assoziierte Amyloidose mit Polyneuropathie (FAP) und eine TTR-assoziierte Amyloidose mit Kardiomyopathie (FAC) vorgenommen. Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten jedoch im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen auf und zeigen daher einen gemischten Phänotyp. So sind die Bezeichnungen FAP und FAC obsolet, und die hereditäre Form der TTR-Amyloidose wird heute folgerichtig nicht mehr in zwei getrennte Entitäten aufgeteilt, sondern als eine Erberkrankung (hATTR-Amyloidose oder auch ATTRv) angesehen, die sich in einem Spektrum klinischer Ausprägungen manifestieren kann [3, 25].

Die klinische Ausprägung der Erkrankung variiert in Abhängigkeit des individuellen Genotyps, des Krankheitsstadiums sowie unbekannter (Umwelt-) Faktoren [14]. Dabei ist beispielsweise die Mutation V122I primär mit einer kardialen Manifestation der Erkrankung assoziiert, wohingegen die V30M-Mutation und insbesondere die *early-onset*-Variante dieser Mutation primär mit einer neurologischen Manifestation der Krankheit in Verbindung steht [14, 16, 26]. Dennoch sind bei der klinischen Manifestation der Erkrankung in der Regel mehrere Organsysteme betroffen – so zeigen Patienten mit einer V30M-Mutation zwar primär eine neuropathische Symptomatik, jedoch entwickelt fast die Hälfte von ihnen auch eine Amyloidbedingte Kardiomyopathie [23]. Umgekehrt weisen Patienten mit einem kardialen Phänotyp mehr oder minder ausgeprägte Polyneuropathien auf. Das klinische Spektrum umfasst neben der Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen [3, 14].

Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt [17, 27, 28]. Neben dem zunehmenden Verlust ihrer Autonomie im Alltag geht die verminderte Lebensqualität der Patienten beispielsweise auch mit einer veränderten Körperwahrnehmung, einer sexuellen Dysfunktion, einer unkontrollierten Diarrhö oder Stuhlinkontinenz einher [27]. Nicht nur die Patienten, sondern auch die pflegenden Personen, die als Angehörige teilweise selber an einer hATTR-Amyloidose leiden, haben eine stark eingeschränkte Lebensqualität und sind einer hohen psychischen Belastung ausgesetzt [17, 27]. Darüber hinaus hat die Erkrankung auch schwere Auswirkungen auf den Beschäftigungsstatus der Betroffenen, und berufstätige Patienten, aber auch deren pflegende Angehörige, berichten von einer Beeinträchtigung ihrer Arbeitsproduktivität [29].

Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten [3, 7, 30].

Im Folgenden wird detaillierter auf die wesentlichen Symptome der hATTR-Amyloidose eingegangen.

### ***Periphere Polyneuropathie***

Die von distal aufsteigende (längenabhängige) periphere sensomotorische Polyneuropathie ist ein klinisches Haupterscheinungsbild der hATTR-Amyloidose [15]. Die Ablagerung von Amyloid in Muskel- und Nervenfasern führt neben schmerzhaften Sensibilitätsstörungen zu einer zunehmenden Muskelschwäche und Atrophie [3, 15, 31]. Patienten mit einer hATTR-Amyloidose, die sich in frühen Stadien der Neuropathie befinden, leiden oftmals unter Taubheitserscheinungen in ihren Gliedmaßen. Die Polyneuropathie verursacht zudem Empfindungsstörungen, sodass die betroffenen Patienten in der Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen eingeschränkt sind [3, 15, 31, 32]. Die mit der kontinuierlich fortschreitenden Polyneuropathie einhergehenden motorischen Beschwerden führen zur Beeinträchtigung der Mobilität der Patienten. So sind die Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf Gehhilfen (einseitig oder beidseitig) angewiesen. Bei stark fortgeschrittener Polyneuropathie können sich die Patienten schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. sind bettlägerig [3, 7, 31].

Die sensorischen und motorischen Beschwerden haben auch gravierende Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten und schränken die Patienten erheblich in ihrer Autonomie ein. Dabei können die Patienten, neben der oben geschilderten Einschränkung in ihrer Mobilität, beispielsweise unter einer Harn- oder Stuhlinkontinenz leiden, Verbrennungen oder Druckulcera aufgrund der Empfindungsstörungen bekommen, Probleme beim Öffnen, Heben oder Halten von Gegenständen sowie Schwierigkeiten bei der eigenen Pflege und Erledigungen im Haushalt haben [3, 4, 28].

Der Schweregrad sowie das Fortschreiten der durch eine hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie kann mittels verschiedener Klassifizierungssysteme eingeteilt werden. Die Schwere der Polyneuropathie wird dabei über die FAP-Stadien oder die PND-Werte charakterisiert und klassifiziert. Diese zwei Klassifikationsmodelle sind ähnlich, wobei die

Einteilung beider Modelle maßgeblich von der Bewegungseinschränkung der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose abhängt [3, 7, 14]. Die Kriterien zur Charakterisierung der Krankheitsschwere durch die Einteilung der Patienten in die FAP-Stadien bzw. PND-Werte sind in der folgenden Tabelle 3-1 detailliert dargestellt.

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

<b>FAP-Klassifizierung</b>	
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymptomatisch</li> </ul>
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig</li> <li>Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert</li> </ul>
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen</li> <li>Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik</li> </ul>
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig</li> <li>Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik</li> </ul>
<b>PND-Klassifizierung</b>	
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch</li> </ul>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen</li> </ul>
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich</li> </ul>
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit</li> </ul>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.	
Quellen: Adams et al. (2016) [7], Ando et al. (2013) [14], Schilling et al. (2020) [3]	

### ***Kardiomyopathie***

Charakteristisch für eine durch die hATTR-Amyloidose bedingte Kardiomyopathie ist eine Verdickung des linken Ventrikels sowie eine Infiltration und Verdickung des Myokards [14, 23, 33, 34]. Ursächlich hierfür sind Ablagerungen von Amyloidfibrillen im extrazellulären Raum des Herzmuskels. Diese Ablagerungen führen zur Behinderung der Füllung des linken Ventrikels mit Blut und können bis zur schweren restriktiven Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz führen. Zudem können Amyloid-Ablagerungen Störungen der Erregungsleitung des Herzens wie z. B. einen atrioventrikulären Block (AV-Block) bedingen, infolgedessen wiederum atriale Arrhythmien, beispielsweise Vorhofflimmern, gehäuft auftreten können. Insgesamt stellt eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar, die in der Regel zu einem schnellen Tod der Patienten führt [8, 9, 35-37]. Da diese Beschwerden und Befunde auch beispielsweise bei hypertensiver Herzkrankheit oder hypertropher Kardiomyopathie vorliegen, wird die hATTR-Amyloidose als Ursache der kardialen Symptomatik häufig nicht erkannt [23, 34]. Die Schwere der Herzinsuffizienz, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, kann durch die NYHA-Klassifizierung eingeteilt und bewertet werden (Tabelle 3-2).

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

NYHA-Klassifizierung	
Klasse I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive kardiale Dysfunktion, aber unter Therapie asymptomatisch</li> <li>• Keine Einschränkung oder Symptome bei alltäglicher körperlicher Belastung</li> </ul>
Klasse II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit</li> <li>• Beschwerdefreiheit in Ruhe</li> <li>• Einschränkungen und Symptome (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder <i>Angina pectoris</i>) bei alltäglicher körperlicher Belastung</li> </ul>
Klasse III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit</li> <li>• Beschwerdefreiheit in Ruhe</li> <li>• Einschränkungen und Symptome (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder <i>Angina pectoris</i>) bei geringer körperlicher Belastung</li> </ul>
Klasse IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe</li> <li>• Bettlägerigkeit</li> </ul>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Quelle: Hoppe et al. (2005) [38]	

### **Weitere Symptome der Erkrankung**

Aufgrund des multisystemischen Charakters der Erkrankung weisen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose neben der peripheren Polyneuropathie und/oder kardialen Manifestation häufig auch zahlreiche andere Symptome auf [17].

Aufgrund fortschreitender autonomer Dysfunktionen leiden viele Patienten unter gastrointestinalen Störungen sowie unter weiteren Beschwerden. Dies führt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, wobei Obstipation und Diarrhö oftmals im Wechsel auftreten [14, 15, 39]. Da zudem die Nahrungs- und Nährstoffaufnahme der Patienten beeinträchtigt ist bzw. diese aus Angst der Patienten vor Diarrhö oder Erbrechen unterlassen wird, kommt es häufig zu einem starken Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie [19, 39]. Die autonomen Störungen führen außerdem oftmals zu erektiler Dysfunktion, zu Schwindel bei schnellem Aufrichten (orthostatische Hypotonie) und zu vermehrtem Schwitzen [14, 31].

Zusätzlich können die Patienten bereits früh unter einem Karpaltunnel-Syndrom leiden [40]. Die Amyloid-Ablagerungen können zudem zu einer Glaskörpertrübung und Glaukombildung führen und die Sehkraft der Patienten einschränken [41, 42]. Durch die Ablagerung von Amyloid in der Niere kann es bei den Patienten zur Ausscheidung großer Mengen an Proteinen über den Urin (Proteinurie) kommen, was wiederum zu einer Niereninsuffizienz führen kann [43].

Die Amyloid-Ablagerungen können auch das zentrale Nervensystem (ZNS) der Patienten betreffen und Symptome wie Kopfschmerzen oder Ataxie hervorrufen [44, 45]. Zudem können weitere klinisch bedeutsame Symptome wie eine progrediente Demenz, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Anämien und Blutungen oder epileptische Anfälle auftreten [14, 46-48].

Eine Übersicht der Organe bzw. Gewebe, in denen sich Amyloidfibrillen ablagern können, sowie der multiplen Symptome der hATTR-Amyloidose, die aus diesen Amyloid-Ablagerungen resultieren, ist in Abbildung 3-2 zusammenfassend dargestellt.

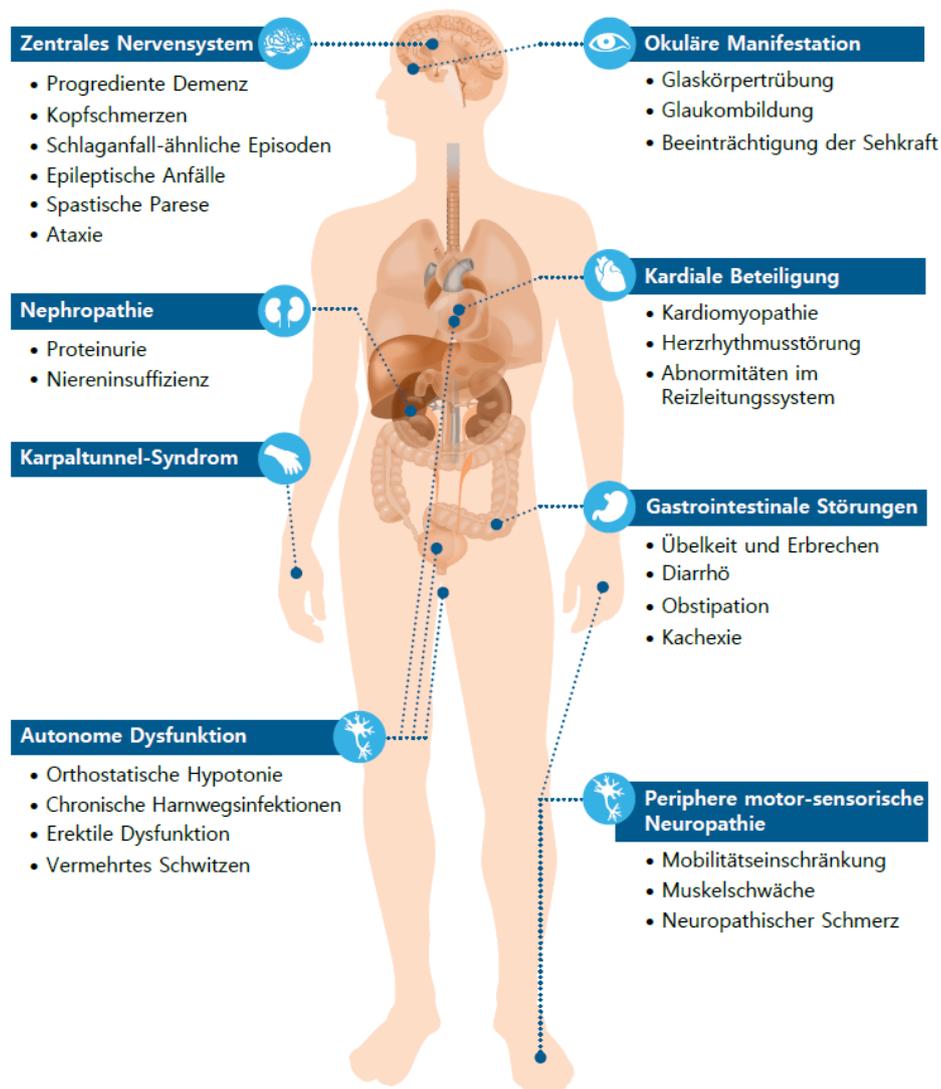


Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Abbildung modifiziert nach Gertz (2017) [17].

## Diagnostische Verfahren und Verlaufskontrollen

### Diagnose der Erkrankung

Aufgrund der Seltenheit sowie der multisystemischen Natur der hATTR-Amyloidose und der daraus resultierenden unspezifischen Symptome ist die korrekte und frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung eine enorme Herausforderung. Die betroffenen Patienten leiden oftmals mehrere Jahre unter den krankheitsbedingten Beschwerden, bevor sie eine korrekte

Diagnose erhalten; im Vorfeld kommt es häufig zu vielfältigen Fehldiagnosen. Die meisten Patienten suchen drei bis vier Ärzte auf, bevor eine akkurate Diagnose gestellt wird [7]. Dabei vergehen im Durchschnitt vier Jahre zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie [16]. Eine frühzeitige akkurate Diagnose ist jedoch von großer Bedeutung für die Patienten, da eine in frühen Krankheitsstadien initiierte Therapie am effektivsten ist, insbesondere weil der Krankheitsverlauf ohne entsprechende therapeutische Maßnahmen rapide fortschreitend und irreversibel ist [3, 7, 49, 50].

Neben einer ausführlichen Anamnese, in der typische Symptome der hATTR-Amyloidose sowie die krankheitsbezogene Familienhistorie erfragt werden, ist eine umfassende klinische, insbesondere eine neurologische, kardiologische und gastroenterologische Untersuchung für die Diagnose entscheidend [3]. Typische Anzeichen einer hATTR-Amyloidose sind eine Neuropathie der kleinen peripheren Nervenfasern, eine sensorische oder sensomotorische axonale Neuropathie, eine autonome Neuropathie, eine Kardiomyopathie oder der Einsatz eines Herzschrittmachers, ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom sowie Erkrankungen des Auges, der Niere oder des Gastrointestinaltraktes [51].

Bei der neurologischen Untersuchung des Patienten werden verschiedene Tests zur Beurteilung motorischer und sensorischer Funktionen angewandt. Dabei soll untersucht werden, ob eine längenabhängige axonale sensorische oder sensomotorische Neuropathie, welche das Temperatur- und Schmerzempfinden in den Gliedmaßen beeinflusst, vorliegt. Zudem sollten weitere Tests wie eine quantitative Messung sensorischer und autonomer Funktionen einschließlich eines sudomotorischen Tests durchgeführt werden. Zur Überprüfung der autonomen Funktionen wird beispielsweise der lageabhängige Blutdruck (*Postural Blood Pressure*, PBP) oder der Puls bei tiefem Einatmen gemessen (*Heart Rate to Deep Breathing*, HRDB) [14, 51].

Ophthalmologische Untersuchungen werden empfohlen, um mögliche okuläre Manifestationen der Erkrankung zu identifizieren [7]. Zudem sollten die Patienten neben einer Elektrokardiographie (EKG) mittels bildgebender Verfahren auf eine kardiale Beteiligung der Erkrankung hin untersucht werden [52]. Zu den dafür verwendeten Methoden zählen die Echokardiographie, die Magnetresonanztomographie des Herzens sowie bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin, insbesondere die Szintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie [53]. Charakteristisch für Patienten mit einer durch eine hATTR-Amyloidose bedingten Kardiomyopathie sind beispielsweise ein in der Echokardiographie erkennbares Ventrikelseptum von über 12 mm Dicke oder das Muster eines Herzinfarkts in einer EKG-Untersuchung, obwohl dieser nie vorgelegen hat (Pseudoinfarktzeichen), sowie Herzrhythmusstörungen [35, 54].

Auch kardiale Serum-Biomarker spielen bei der Diagnose der hATTR-Amyloidose eine Rolle, insbesondere die Biomarker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und Troponin I sowie Troponin T [7, 35, 52, 53]. Erhöhte NT-proBNP-Werte sind bereits im frühen Stadium der Amyloid-Einlagerung ins Herzgewebe zu erkennen und liefern einen wichtigen Hinweis auf das Ausmaß der kardialen Beteiligung der Erkrankung [52]. Vor einiger Zeit wurde

daher die Einführung eines neuen Systems zur Klassifizierung der Schwere der kardialen Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf Basis des Serumspiegels von NT-proBNP sowie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) vorgeschlagen. In diesem von Gillmore et al. diskutierten Klassifizierungssystem wird ein NT-proBNP-Serumspiegel von  $\leq 3.000$  ng/L und eine eGFR von  $\geq 45$  mL/min als Stadium 1 und ein NT-proBNP-Serumspiegel von  $> 3.000$  ng/L und eine eGFR von  $< 45$  mL/min als Stadium 3 definiert, die dazwischenliegenden Werte dagegen als Stadium 2 [55].

Neben der Bestimmung von kardialen Markern wird empfohlen, die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance sowie der Albuminkonzentration im Urin zu untersuchen, um das Ausmaß der renalen Beteiligung der Erkrankung zu evaluieren [14]. In einer Studie aus den Neunzigerjahren wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose im Durchschnitt zehn Jahre nach Einsetzen der neuropathischen Symptome dialysepflichtig [43]. Daher stellen renale Marker zusätzlich ein zuverlässiges Werkzeug dar, um die Progression der Krankheit zu evaluieren.

Ein histopathologischer Nachweis von Amyloid ist zur Diagnosestellung nicht zwingend notwendig, er kann aber besonders bei negativer Familienanamnese oder zur Abgrenzung anderer Ursachen für eine Polyneuropathie hilfreich sein [3, 56]. Hierzu wird eine Gewebebiopsie zum Nachweis der Amyloidablagerungen im Gewebe mikroskopisch untersucht, und die Amyloidablagerungen werden üblicherweise durch eine Kongorot-Gewebefärbung nachgewiesen. Als Material für die Biopsie eignet sich subkutanes Fettgewebe am Abdomen, Gewebe des Gastrointestinaltraktes (beispielsweise gastrische oder rektale Mukosa), der Speicheldrüsen, des *Nervus suralis* oder Gewebe anderer Organe mit möglicher Amyloidinfiltration (z. B. Herz oder Niere) [7, 14, 48]. Bei Patienten mit typischen Anzeichen und Symptomen sollte ein negatives histopathologisches Ergebnis einer Biopsie allerdings nicht zum Ausschluss der Diagnose einer hATTR-Amyloidose führen [14].

Die genetische Untersuchung der Patienten nimmt die wichtigste Rolle bei der Diagnosestellung der hATTR-Amyloidose ein, da dies die zuverlässigste Nachweismethode ist [7, 48]. Durch die Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) -Sequenzierung des *TTR*-Gens, dessen Mutation ursächlich für die hATTR-Amyloidose ist, können bereits über 99 % der krankheitsverursachenden Mutationen detektiert werden [14, 48]. Da es sich bei der hATTR-Amyloidose um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, wird im Allgemeinen beim Vorliegen einer entsprechenden familiären Krankheitsgeschichte empfohlen, zunächst Familienmitglieder ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) mittels einer genetischen Untersuchung auf spezifische Mutationen des *TTR*-Gens zu testen [48]. Asymptomatische Träger sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Penetranz gerade in nicht-endemischen Gebieten und auch das Alter beim Einsetzen erster Symptome variabel ist [16].

### ***Asymptomatische Mutationsträger***

Nicht alle Träger eines mutierten *TTR*-Gens weisen Symptome einer hATTR-Amyloidose auf. Wird bei einem Patienten schon vor dem Einsetzen von Symptomen eine hATTR-Amyloidose-bedingende Mutation festgestellt, wird laut aktueller Literatur vorgeschlagen, nach dem

*Predicted Age of Disease Onset (PADO)* -Konzept zu verfahren. Je nachdem, welche Mutation bei dem Patienten vorliegt und ob bzw. in welchem Alter Angehörige eine symptomatische hATTR-Amyloidose entwickelt haben, wird ein Alter (PADO) festgesetzt, zu dem sehr wahrscheinlich mit dem Einsetzen von Symptomen bei dem bisher asymptomatischen Mutationsträger zu rechnen ist. Anschließend soll spätestens zehn Jahre vor dem festgesetzten PADO mit einem jährlichen Monitoring des Patienten begonnen werden [57].

Da eine frühzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend für den Krankheitsverlauf sind, empfiehlt das Europäische Expertennetzwerk für hATTR-Amyloidose-bedingte Polyneuropathie (*European Network for TTR-FAP, ATTReuNET*) eine genetische Beratung und regelmäßige Überwachung asymptomatischer Mutationsträger [58]. In diesem Zusammenhang sind präsymptomatische Untersuchungen (*Presymptomatic Testing, PST*) des *TTR*-Gens bei Angehörigen eines an einer hATTR-Amyloidose erkrankten Patienten mit einem entsprechenden Risiko an vielen Referenzzentren sowie in lokalen genetischen Laboren möglich. Für Deutschland ist im Gendiagnostikgesetz festgehalten, dass betroffene Personen im Rahmen einer solchen prädiktiven genetischen Untersuchung ausführlich beraten und umfassend begleitet werden, und die genetische Testung auch erst nach einer angemessenen Bedenkzeit durchgeführt wird [59]. Eine regelmäßige Überwachung der sensomotorischen Funktionen, autonomen Dysfunktionen, kardialen Manifestationen sowie der Nierenfunktion asymptomatischer Mutationsträger wird ebenfalls befürwortet [58]. In einer aktuellen Empfehlung für den deutschsprachigen Raum wird aufgrund der Heterogenität der pathogenen *TTR*-Varianten zu einer mindestens jährlichen neurologischen Verlaufskontrolle bei asymptomatischen Mutationsträgern geraten [3].

### ***Untersuchung des Krankheitsverlaufes***

Historisch betrachtet hatte lange Zeit die FAP- bzw. PND-Klassifizierung den höchsten Stellenwert zur Beurteilung der Krankheitsprogression bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose. Diese Klassifizierungen bieten zwar den Vorteil, einfach und transparent zu sein, jedoch können sie Veränderungen der Symptomatik nur recht grob darstellen. Das führt dazu, dass in dieser Klassifizierung kleine, aber bedeutsame Veränderungen nicht abgebildet werden können [60].

Um die komplexe Symptomatik der hATTR-Amyloidose präziser einschätzen zu können und deren Progression besser abzubilden, wurde deshalb in den vergangenen 20 Jahren ein *Neuropathy Impairment Score (NIS)* -basiertes Bewertungssystem zur Beurteilung der Erkrankung etabliert und stetig weiterentwickelt. Bei der Erhebung des NIS werden vom Arzt Muskelschwäche, Reflexe und Empfindungsverlust bei Hitzeschmerz und Berührungsdruk gemessen. Ursprünglich für die Bewertung eines breiten Spektrums an Neuropathien gedacht, wurde der NIS dann speziell für die hATTR-Amyloidose weiterentwickelt. Diese Weiterentwicklungen haben über Zwischenstufen schließlich zum mNIS+7 geführt, der neben Muskelschwäche, Reflexen und Empfindungsverlust zusätzlich Nervenleitgeschwindigkeit und autonome Dysfunktionen erhebt. Er ist somit das geeignetste Werkzeug, um ein breites Spektrum polyneuropathischer Symptome bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose quantitativ zu erfassen [60].

Da das Krankheitsbild zusätzlich von einer Vielzahl von Symptomen wie Schmerzen oder Empfindungsstörungen geprägt wird, ist die standardisierte Erfassung der Lebensqualität des Patienten und seiner Einschränkungen im alltäglichen Leben mittels validierter Instrumente wie dem patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogen Norfolk-QoL-DN oder dem ebenfalls patientenberichteten R-ODS für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs unabdingbar [3]. Dabei wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen initial für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt, ist mittlerweile jedoch auch für die Indikation hATTR-Amyloidose validiert [61, 62]. Der Fragebogen R-ODS erfasst den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad anhand der alltäglichen Einschränkungen der Patienten in Bezug auf Alltagsaktivitäten und wurde bereits im Rahmen diverser Neuropathien validiert [3, 28].

Zusätzlich kann die Überprüfung der motorischen Funktion der Patienten mit dem T10MWT erfolgen, bei dem die Gehgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde über eine kurze Distanz von zehn Metern erhoben wird [63, 64]. Um mögliche gastrointestinale Störungen und/oder eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird zudem zur Überwachung des mBMI geraten, bei dem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m<sup>2</sup>]) des Patienten mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird. Im Vergleich zum BMI kann so eine erhöhte Flüssigkeitsretention aufgrund von Ödemen kompensiert werden, die bei Patienten mit einer hATTR vermehrt auftreten können. Diese erhöhte Flüssigkeitsretention kann dazu führen, dass der BMI den Ernährungszustand der Patienten weniger genau widerspiegelt. Dagegen bildet der mBMI direkt den Ernährungszustand bzw. die Auszehrung des Patienten ab [3, 14].

### **Prognostische Faktoren bei Patienten mit hATTR-Amyloidose**

Prognostische Faktoren sind Merkmale, über die sich Aussagen zum Verlauf einer Krankheit ableiten lassen. Aufgrund der großen genotypischen und phänotypischen Heterogenität variiert der Verlauf und somit die Prognose der hATTR-Amyloidose patientenindividuell. Prinzipiell können die prognostischen Faktoren in zwei Gruppen, in krankheitsspezifische (bzw. genetische) und patientenspezifische (bzw. nicht-genetische) prognostische Faktoren, unterteilt werden, wobei die Übergänge hier häufig fließend sind [3, 19, 48].

Ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn sowie das Geschlecht beeinflussen den Phänotyp und dadurch die Prognose der Erkrankung [19, 31]. So haben beispielsweise männliche Patienten, bei denen die krankheitsbedingte Symptomatik erst im fortgeschrittenen Alter ab 50 Jahren auftritt, ein höheres Risiko, eine Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz zu entwickeln [19]. Auch ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Beginn neurologischer Beschwerden und dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gilt als prognostisch ungünstig [65]. Allgemein ist die Schwere der Neuropathie ein ungünstiger prognostischer Faktor, und Patienten mit einer fortgeschrittenen Neuropathie, d. h. einem FAP-Stadium 2/3, haben ein höheres Sterblichkeitsrisiko als Patienten in einem niedrigeren FAP-Stadium [66].

Weiterhin stellt ein niedriger mBMI einen prognostisch ungünstigen Faktor dar, da dieser Wert Ausdruck einer ausgeprägten Kachexie als Folge gastrointestinaler Beschwerden ist [16, 65]. Die Verschlechterung der Erkrankung sollte daher auch durch die Abnahme des mBMI verfolgt werden [3, 67].

Die Prognose der Erkrankung hängt auch entscheidend davon ab, ob eine kardiale Manifestation vorliegt [68]. So ist die kardiale Beteiligung, im Vergleich zu einer hauptsächlich polyneuropathischen Ausprägung der Erkrankung, mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit ab Diagnosestellung assoziiert [8, 9, 16, 69]. Die kardiale Manifestation steht wiederum mit bestimmten *TTR*-Genotypen in Verbindung [16, 26]. So wiesen in einer Studie Patienten mit einer V30M-Mutation, welche hauptsächlich mit einer Polyneuropathie assoziiert ist, ein höheres Gesamtüberleben auf als Patienten mit Kardiomyopathie-assoziierten Mutationen wie beispielsweise der V122I-Mutation [70]. Bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung wird besonders die NT-proBNP-Konzentration, auch im Zusammenspiel mit der eGFR, und eine Einteilung gemäß der NYHA-Klassifizierung herangezogen, um Aussagen über die Prognose der Erkrankung zu treffen [16, 55]. Auch der Spiegel des kardialen Troponins I, eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (Volumen der linksventrikulären Ejektionsfraktion) und diastolische Dysfunktion, die Größe des linken Vorhofs sowie eine Wandverdickung der linksventrikulären Hinterwand und des Interventrikularseptums gelten als prognostisch relevante Faktoren [9, 71].

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der zugelassenen Indikation von Patisiran (Onpattro®) [1]. Diese 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.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie und therapeutischer Bedarf

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 [2-4, 8, 57]. Der rasch fortschreitende Verlauf der hATTR-Amyloidose

zeigt sich auch im Krankheitsverlauf von Patienten, die im Rahmen prospektiver klinischer Studien in placebokontrollierte Kontrollgruppen randomisiert wurden [72, 73].

Durch den multisystemischen Charakter der hATTR-Amyloidose ist es notwendig, bei der Verlaufskontrolle und der Behandlung der betroffenen Patienten einen multidisziplinären Ansatz zu verfolgen. Dabei ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [7]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [3]. Daneben werden die Patienten aber auch symptomatisch betreut, insbesondere bei einem sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium; außerdem werden beispielsweise Schädigungen an Herz, Niere oder Augen adressiert [3, 7].

Lange war eine Lebertransplantation neben einer rein symptomatischen Therapie der Behandlungsstandard in der hATTR-Amyloidose. Mittlerweile gibt es in der EU jedoch vier auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhende zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie: Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>), Inotersen (Tegsedi<sup>®</sup>), Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) und Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>). Die verschiedenen Therapieansätze werden nachfolgend kurz vorgestellt.

### ***Lebertransplantation***

Vor der Einführung zielgerichteter Arzneimitteltherapien für die hATTR-Amyloidose galt eine orthotope Lebertransplantation als nichtmedikamentöse Standardbehandlung [3, 7, 16, 74]. Dabei ist die Lebertransplantation keine kurative Behandlung, vor allem, da die Erkrankung aufgrund der Anlagerung von weiterhin in der Spenderleber produziertem Wildtyp-TTR an bereits bestehende Amyloidfibrillen weiter fortschreiten kann [3, 7, 14, 16, 74-76].

Darüber hinaus kommt nicht jeder Patient für eine Transplantation in Frage, und die Entscheidung für einen solchen Eingriff muss immer eine Einzelfallentscheidung basierend auf dem Krankheitsstadium, der Vorbelastung des Patienten, den Begleiterkrankungen und der kardialen Manifestation bleiben [3, 14, 74]. Generell ist die Lebertransplantation eine höchst invasive und risikoreiche Methode, und die Patienten sind auf die lebenslange und konsequente Einnahme von Immunsuppressiva angewiesen und erleiden die damit verbundenen Langzeitkomplikationen [14, 16, 77-79]. Allgemein wird eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 7 % bis 25 % für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie nach einer Lebertransplantation berichtet [16]. Sofern die Erkrankung bereits fortgeschritten ist, also in der Regel ab einem FAP-Stadium > 1 oder einer NYHA-Klasse > 1, wird die Durchführung einer Lebertransplantation nicht mehr empfohlen [7, 14]. Daneben gibt es weitere prognostisch ungünstige Faktoren für eine Lebertransplantation wie eine Nicht-V30M-Mutation oder einen späten Krankheitsbeginn [7, 14, 75, 80]. Insgesamt ist durch die Verfügbarkeit der zielgerichteten Arzneimitteltherapien die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen global deutlich gesunken [52]. So ist die Lebertransplantation als hochgradig invasive und risikobehaftete Therapieoption mit den hier geschilderten Limitationen und einer darüber hinaus begrenzten Anzahl an Spenderorganen mittlerweile als *ultima ratio* zu sehen und hat daher auch in Deutschland an Relevanz verloren [3].

### **Tafamidis**

Der Wirkstoff Tafamidis (Vyndaqel®) ist mit der Wirkstärke 20 mg zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Während die modernen zielgerichteten medikamentösen Therapien die Produktion des TTR-Proteins reduzieren, beruht das Wirkprinzip von Tafamidis darauf, die TTR-Tetramere zu stabilisieren, ohne jedoch die TTR-Produktion selbst zu vermindern [81]. Weil keine umfassenden Daten vorgelegt werden konnten, wurde Tafamidis in der EU unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen [82]. In den USA wurde ein *Complete Response Letter* erteilt, in dem vor allem eine zweite Wirksamkeitsstudie gefordert wurde [83]; eine Zulassung für Patienten mit einer Polyneuropathie besteht für den Wirkstoff Tafamidis in den USA bis heute nicht [84]. Auch in der Schweiz liegt keine Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie vor.

In der pivotalen Studie Fx-005 für Tafamidis wurden ausschließlich Patienten mit einer V30M-Mutation berücksichtigt. Zu Studienbeginn hatten die Patienten ein durchschnittliches Alter von 39,8 Jahren in der Tafamidisgruppe bzw. 38,4 Jahren in der Placebogruppe und eine nur geringe Krankheitssymptomatik mit einem NIS-LL -Wert von 8,4 bzw. 11,4 von maximal 88 Punkten [82]. Daher und basierend auf Informationen der öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente ist davon auszugehen, dass alle Patienten Träger einer *early-onset*-Variante der V30M-Mutation waren und eine Polyneuropathie des Stadiums 1 hatten. Beide co-primären Endpunkte – eine Responderanalyse des NIS-LL sowie die Änderung der Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN – zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Tafamidis und Placebo für die ITT-Population zu Monat 18 der Studie. Im Durchschnitt konnte keine Stabilisierung oder gar Verbesserung anhand dieser zentralen Endpunkte unter Tafamidis im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war akzeptabel, mit vergleichbaren Häufigkeiten von UE in beiden Behandlungsgruppen [85, 86].

In der ersten Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo fest aufgrund des geringen Effekts, der anhand des NIS-LL im Rahmen sekundärer Analysen in der Zulassungsstudie gezeigt wurde. Dabei geht der G-BA auch auf die Limitationen dieser Ergebnisse im Kontext der geringen Ausprägung der Krankheitssymptomatik sowie der Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer *early-onset*-V30M-Mutation ein [87, 88]. In der aktuellen Neubewertung von Tafamidis wurde gegenüber der zVT Patisiran kein Zusatznutzen zugesprochen, da keine entsprechende Evidenz vorgelegt wurde [89].

Auch unter Einbeziehung weiterer klinischer Evidenz konnte beobachtet werden, dass die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis einen Krankheitsprogress hat, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [82, 85, 90-94]. In einer retrospektiven Auswertung des Amyloidose-Zentrums des Universitätsklinikums Heidelberg zeigten 36 (56,3 %) von 64 Patienten eine Krankheitsprogression unter Tafamidis nach durchschnittlich 28,6 Monaten. Dabei war das Fortschreiten der Erkrankung abhängig von der Schwere der neurologischen Erkrankung der Patienten bei Therapiebeginn und lag bei  $34,6 \pm 21,9$  Monaten für Patienten mit einem PND-

Wert von I im Vergleich zu  $25,8 \pm 16,6$  Monaten für Patienten mit einem PND-Wert von II [95]. Im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Tafamidis, das die pathogenen TTR-Tetramere zwar stabilisiert, aber nicht die TTR-Proteinbiosynthese inhibiert, ist dabei zu beachten, dass sich TTR auch in seiner tetrameren Form als Amyloidfibrille ablagern kann [13].

Insgesamt spielt Tafamidis im Vergleich zu den anderen Arzneimitteltherapien eine eher untergeordnete Rolle in der therapeutischen Strategie zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie.

### **Inotersen**

Der Wirkstoff Inotersen (Tegsedi®) ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose. Als Antisense-Oligonukleotid fördert Inotersen gezielt den Abbau der TTR-Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) und hemmt so letztlich die TTR-Proteinbiosynthese [96]. Der Wirkstoff wurde in der EU in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [97].

In der pivotalen Studie NEURO-TTR wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation eingeschlossen. Für die co-primären Endpunkte Änderung des mNIS+7 bzw. des Norfolk-QoL-DN wurde ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Inotersen im Vergleich zu Placebo von Baseline zu Woche 66 festgestellt. Dabei konnte Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht aufhalten oder gar verbessern. Auch die Lebensqualität verbesserte sich in der Inotersengruppe im Vergleich zu Baseline nicht. Des Weiteren lag ein Vorteil für Inotersen im Vergleich zu Placebo für die Änderung der PCS des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 vor [73].

Unter Inotersen kam es in der Studie NEURO-TTR zu fünf Todesfällen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier dieser Todesfälle standen mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Außerdem wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende Ereignisse einer Glomerulonephritis bzw. Thrombozytopenie berichtet, und einer der Todesfälle war auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen [73]. Diese Ereignisse wurden als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert, und es liegen dementsprechende Kontraindikationen vor. Daher muss die Thrombozytenzahl der Patienten bei einer Behandlung mit Inotersen in der Regel mindestens alle zwei Wochen überprüft werden, und zudem sollen auch die Nierenfunktion sowie die Leberwerte regelmäßig überwacht werden. Zur Kommunikation dieser Risiken muss den Patienten eine entsprechende Patienten-Informationskarte zur Verfügung gestellt werden [96, 98].

In seiner Nutzenbewertung stellte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Inotersen aufgrund des Vorteils in der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 fest, gleichzeitig aber auch einen höheren Schaden unter Inotersen in Bezug auf UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten [99].

In der offenen Extensionsstudie NEURO-TTR OLE wurde in einer Interimsanalyse berichtet, dass die Patienten zwar nach wie vor von der Behandlung mit Inotersen profitierten, aber über einen Gesamtzeitraum von 39 Monaten einen stetig anhaltenden Progress ihrer Polyneuropathie und eine weitere Verschlechterung ihrer Lebensqualität zeigten [100].

### ***Patisiran***

Patisiran ist angezeigt zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Das Wirkprinzip basiert auf dem Mechanismus der RNAi, und Patisiran inhibiert als kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*, siRNA) spezifisch die TTR-Proteinbiosynthese [1]. Der Wirkstoff wurde in der EU in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [101].

In der pivotalen Studie APOLLO wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie, überwiegend der Stadien 1 oder 2, unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation, eingeschlossen. Unter Patisiran stabilisierte oder verbesserte sich sowohl die Polyneuropathie als auch die Lebensqualität bei einem gegenüber Placebo signifikant höheren Anteil der Patienten, und die Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN zeigten zu Monat 18 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Patisiran. Darüber hinaus konnte für Patisiran ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt über ein breites Spektrum weiterer Wirksamkeitsendpunkte hinweg festgestellt werden, im Konkreten für die Gehgeschwindigkeit (T10MWT), die autonomen Funktionsbeeinträchtigungen (*Composite Autonomic Symptom Score-31*, COMPASS-31), den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), den Ernährungszustand (mBMI) und den Invaliditätsgrad (R-ODS) [72, 102].

Des Weiteren wurde ein akzeptables Sicherheitsprofil für Patisiran berichtet. Die Häufigkeiten von schweren UE, SUE und Todesfällen waren vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für keinen Todesfall berichtet. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten seltener unter Patisiran im Vergleich zur Placebogruppe auf [72].

In der Nutzenbewertung durch den G-BA mit Beschluss im Jahr 2019 wurde für Patisiran ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß festgestellt. Dieser Zusatznutzen basierte auf statistisch signifikanten und größtenteils klinisch relevanten Vorteilen für die Endpunkte T10MWT, COMPASS-31, EQ-5D-VAS, R-ODS, Norfolk-QoL-DN und Therapieabbrüche aufgrund von UE [102].

Eine Stabilisierung der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes wurde auch über den Zeitraum der pivotalen Studie hinaus beobachtet, wie Interimsdaten zur offenen globalen Extensionsstudie ALN-TTR02-006 nach insgesamt 30 Behandlungsmonaten mit Patisiran zeigen [103]. Auch nach insgesamt 54 Monaten (36-Monatsdaten der Extensionsstudie) ist die Stabilisierung des mNIS+7 und des PND-Scores zu beobachten [104]. Dies ist auch der Fall in einer Kohorte von Patienten unter realen Behandlungsbedingungen, deren Erkrankung unter Tafamidis voranschritt und die nach 12 Monaten auf eine Therapie mit Patisiran wechselten. Hier zeigte

sich eine Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome (NIS, Gehschwierigkeiten, PND-Score) unter der Behandlung mit Patisiran [105].

### ***Vutrisiran***

Das Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen. Wie Patisiran handelt es sich bei Vutrisiran um eine siRNA, die mittels RNAi gezielt die TTR-Biosynthese unterbindet [106]. Dabei wurde Vutrisiran aber auf Basis der von Alnylam entwickelten ESC -Technologie entwickelt und beruht außerdem auf dem GalNAc-Verfahren. Dabei dient das GalNAc-Verfahren der zielgerichteten Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten. Zur Stabilisierung dieser GalNAc-siRNA-Konjugate gegenüber Nukleinsäure-spaltenden Enzymen (Nukleasen) wird die ESC-Technologie eingesetzt. Diese beruht auf chemischen Modifikationen der siRNA, ohne dabei die Interferenz-Aktivität der siRNA zu beeinträchtigen. Mittels der Kombination beider Technologien (ESC-GalNAc-Konjugat-Technologie) ist eine subkutane Anwendung von Vutrisiran alle drei Monate möglich [106, 107].

In der Studie HELIOS-A wurden erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 eingeschlossen, unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation. Neben der Nicht-Unterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels wurde eine vergleichbar hohe Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran berichtet [108-110]. Gegenüber der externen Placebogruppe der Studie APOLLO konnte für mit Vutrisiran behandelte Patienten eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung, mindestens jedoch eine Stabilisierung der Polyneuropathie und der Lebensqualität anhand aller primären und sekundären Endpunkte mNIS+7, Norfolk-QoL-DN, T10MWT, mBMI und R-ODS nach 18 Monaten gezeigt werden, während in der Placebogruppe eine Verschlechterung anhand dieser Endpunkte gegenüber Baseline festzustellen war [110, 111].

Vutrisiran weist ein gutes Sicherheitsprofil auf mit hauptsächlich milden oder moderaten UE. Beim Auftreten von schweren UE und SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran gegenüber Patisiran. Auf Basis der positiven Ergebnisse zur Sicherheit von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran sprach der G-BA in der Nutzenbewertung in 2023 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran aus [108, 112].

### ***Therapeutischer Bedarf***

Zusammenfassend zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor allem unter Tafamidis, aber auch unter Inotersen ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung. Dabei ist Tafamidis nur zugelassen für Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. 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. Vor der Verfügbarkeit von Patisiran als erstes RNAi-Therapeutikum in der Indikation im Jahr 2018 lag somit ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor. Unter Patisiran können die klinischen Symptome stabilisiert oder sogar

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

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Patisiran**

Gegenüber Tafamidis ist Patisiran, wie auch die Wirkstoffe Inotersen und Vutrisiran, für eine breitere Patientenpopulation in Bezug auf die Stadien der Polyneuropathie zugelassen [1, 96, 106]. Im Gegensatz zur pivotalen Studie Fx-005 für Tafamidis, in die vermutlich ausschließlich Träger einer *early-onset*-Variante der V30M-Mutation eingeschlossen waren, wurden in die pivotalen Studie APOLLO für Patisiran außerdem Patienten mit insgesamt 39 verschiedenen *TTR*-Genotypen eingeschlossen. Darunter waren die häufigsten Nicht-V30M-Mutationen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % die Genotypen A97S, T60A, E89Q und S50R. Für Patisiran wurde eine Stabilisierung oder für einige Patienten sogar eine Verbesserung der Polyneuropathie (mNIS+7), der autonomen Funktionalität (COMPASS-31), des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS), des Invaliditätsgrades (R-ODS), der Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN), der Gehgeschwindigkeit (T10MWT) und des Ernährungszustandes (mBMI) zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline berichtet [72, 113]. Dabei konnte keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation auf den Wirksamkeitsendpunkt mNIS+7 festgestellt werden [72, 113]. Dieser Effekt hielt auch in der *Open Label Extension*-Studie an, und der Zustand von Patienten, die zuvor in der Placebogruppe waren, stabilisierte sich hinsichtlich der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes [103, 104]. Dagegen erleidet die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [82, 85, 90-94].

Im Gegensatz zu Inotersen sind keine Kontraindikationen für Patisiran berichtet [1], während Inotersen nicht angezeigt ist bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als  $100 \times 10^9/L$  oder einem Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 113 \text{ mg/mmol}$  vor Behandlungsinitiierung sowie bei einer eGFR von  $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$  und schweren Leberfunktionsstörungen [96]. Somit ist eine größere Patientenpopulation mit Patisiran im Vergleich zu Inotersen behandelbar. Darüber hinaus ist für die Therapie mit Patisiran kein mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehendes regelhaftes Monitoring angezeigt [1]. Dagegen ist bei der Gabe von Inotersen ein aufwändiges, für den Patienten belastendes und mit Arztbesuchen verbundenes Monitoring der Thrombozytenzahlen in einem mindestens zweiwöchigem Intervall sowie eine regelmäßige Überwachung des Protein-Kreatinin-Quotienten, der eGFR und der Leberenzyme erforderlich [96]. Der Unterschied im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil beider Wirkstoffe zeigt sich auch in den unterschiedlichen Abbruchraten im Rahmen der jeweiligen pivotalen Studien. So wurden in der Studie NEURO-TTR bei 22 % der Patienten mehr Therapieabbrüche unter Inotersen berichtet als in der Placebogruppe mit insgesamt 13 % der Patienten [73]. In der Studie APOLLO brachen hingegen nur 7 % der Patienten unter Patisiran die Behandlung ab, während dies bei 38 % der Patienten der Placebogruppe der Fall war [72].

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 [1, 106]. Insgesamt stellen Vutrisiran und Patisiran daher bedeutsame Therapieoptionen in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene Erkrankung, deren Auftreten in Deutschland nicht systematisch erfasst wird. So kann für epidemiologische Daten nicht auf entsprechende Registerdaten zurückgegriffen werden. Darüber hinaus liegen kaum oder gar keine validen Daten zur Schätzung der Prävalenz oder Inzidenz außerhalb endemischer Regionen oder Länder vor [3, 18, 24]. Für endemische Länder wie beispielsweise Portugal oder Schweden werden je nach Region Prävalenzen zwischen ungefähr 26 bis 1631 pro 1.000.000 Einwohner berichtet [24].

Deutschland zählt hingegen zu den nicht-endemischen Regionen der Erkrankung. Daher werden die nachfolgenden Angaben zur Schätzung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose auf den deutschsprachigen Raum fokussiert; Quellen zur Inzidenz der Erkrankung konnten hier nicht identifiziert werden.

In einer Umfrage von Hund et al. zum Zeitpunkt Februar 2016 wurden an deutschen und österreichischen Behandlungszentren ca. 350–400 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose berichtet, von denen 30 % eine vorwiegend polyneuropathische Ausprägung, 25 % eine hauptsächlich kardiale Symptomatik und 45 % eine gemischte Ausprägung zeigten [18]. Die Autoren weisen auf die Limitationen dieser Umfrage hin, die beispielsweise aufgrund der nicht vollständigen Erfassung aller Patienten einerseits und einer potenziellen Doppelerfassung andererseits beruhen.

In der Auswertung des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS)-Registers beobachteten die Autoren Damy et al. (2019) unter den in Deutschland in das Register eingeschlossenen 125 symptomatischen Patienten einen Anteil von 31,2 % des neurologischen Phänotyps [114]. Der Anteil der kardialen Ausprägung lag in dieser Kohorte bei 51,2 % und für den gemischten Phänotyp bei 17,6 %. Die ermittelten Anteile deutscher Patienten unterscheiden sich zu den weiteren ausgewerteten Ländern West-Europas (Dänemark, Spanien, Frankreich, Italien, Portugal, Schweden, Belgien, Zypern) jedoch stark. So lag für West-Europa insgesamt der Anteil des neurologischen Phänotyps bei 64,0 % und bei 14,9 % für den kardialen bzw. 21,1 % für den gemischten Phänotyp [114]. Allerdings werden in dieser Auswertung des THAOS-Registers auch Patienten mit einer senilen ATTR-Amyloidose (ATTRwt) eingeschlossen (für Deutschland 52 der 125 Patienten). Dieser ist primär mit einem kardialen Phänotyp assoziiert und liegt nicht im Anwendungsgebiet von Patisiran. Die Berechnung der phänotypischen Anteile abzüglich der ATTRwt-Patienten auf Basis der publizierten Daten für die gesamte europäische Kohorte ergibt eine Verteilung von 70 % neurologischem, 21,4 % gemischtem und 8,6 % kardialem Phänotyp für die hier ausgewerteten Länder Europas. Da die Verteilung der Phänotypen nicht getrennt nach Genotyp und Land publiziert wurden, ist es nicht möglich, den Anteil der ATTRwt für die deutschen Patienten herauszurechnen. Dementsprechend ist die Übertragung des Anteils auf die deutsche Zielpopulation nicht möglich.

Die Auswertung von Damy et al. (2019) stimmt mit einer weiteren Auswertung einer größeren europäischen Kohorte (Belgien, Bulgarien, Zypern, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Türkei) des THAOS-Registers durch die Autoren Dispenzieri et al. (2022) überein, die unabhängig vom Genotyp einen Anteil von 50,5 % der symptomatischen Patienten mit vorwiegend neurologischer Ausprägung berechneten, während 29,3 % einen überwiegend kardialen Phänotyp und 17,2 % einen gemischten Phänotyp zeigten [115]. Länderspezifische Daten liegen in dieser Publikation nicht vor, sodass sich keine Aussagen zur Verteilung der Phänotypen in Deutschland ableiten lassen.

In einer Kohorte von Amyloidose-Patienten unklarer Ätiologie wurden in einer Beobachtungsstudie von Skrahina et al. (2021) in Deutschland, Österreich und der Schweiz 55 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose identifiziert. Für diese Patienten wurde ein Anteil des polyneuropathischen Phänotyps von 51 % berichtet. Der Anteil der Kardiomyopathie lag in dieser Kohorte unter den hATTR-Patienten bei 20 %, und 29 % zeigten einen gemischten Phänotyp [116]. Den Unterschied zum THAOS-Register erklären die Autoren mit dem hier bereits beschriebenen relativ hohen Anteil an Patienten mit einem TTR-Wildtyp im THAOS-Register.

In einer Publikation von Schilling et al. wird von einer geschätzten Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie von 5 pro 1.000.000 Einwohner in Deutschland ausgegangen, wobei gleichzeitig auf eine potenzielle Unterschätzung aufgrund nicht diagnostizierter Patienten hingewiesen wird [3]. Für diese Schätzung referenzieren die Autoren auf die bereits oben zitierte Umfrage von Hund et al. sowie auf Angaben aus dem Expertennetzwerk ATTReUNET aus dem Jahr 2014, die von Parman et al. publiziert wurden [19]. Hier sind für

Deutschland 120 Fälle einer diagnostizierten und symptomatischen hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie berichtet, was umgerechnet einer Prävalenz von 1,49 pro 1.000.000 Einwohner entspricht.

In einer weiteren Studie von Auer-Grumbach et al. wurden in Österreich zwischen 2014–2019 Patienten mit einer ATTR-Amyloidose-assoziierten und hypertrophen Kardiomyopathie und/oder einer progressiven axonalen peripheren Neuropathie auf Mutationen im *TTR*-Gen getestet. So wurde eine Prävalenz der hATTR-Amyloidose, unabhängig von deren symptomatischer Ausprägung, von ungefähr 5 pro 1.000.000 Einwohner geschätzt [117]. Unter anderem aufgrund eines eingeschränkten Zugangs zu genetischen Tests in bestimmten Regionen Österreichs wird dabei auch hier eine Unterschätzung der Prävalenz der Patienten als wahrscheinlich beschrieben.

Die für den deutschsprachigen Raum publizierten Prävalenzen für die hATTR-Amyloidose sind insgesamt also mit großen methodischen Unsicherheiten verbunden und beruhen teilweise auf nicht-systematischen Umfragen. Außerdem wird nicht immer zwischen den verschiedenen klinischen Ausprägungen der hATTR-Amyloidose unterschieden; zudem finden sich Angaben zu den Anteilen der Patienten in den verschiedenen Stadien einer Polyneuropathie in Deutschland und Österreich lediglich in der oben dargestellten Umfrage von Hund et al. [18]. Demnach waren ca. 45 % der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie dem FAP-Stadium 1, weitere 25 % der Patienten dem FAP-Stadium 2 und 10 % der Patienten dem FAP-Stadium 3 zuzuordnen. Für die fehlenden 20 % der Patienten lagen dagegen keine entsprechenden Daten vor.

Es ist außerdem damit zu rechnen, dass aufgrund neuer Therapieoptionen, verbesserter Diagnostik und eines daraus resultierenden gesteigerten Bewusstseins für die hATTR-Amyloidose die hier präsentierten Zahlen unterschätzt sind.

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Sowohl das Alter bei der erstmaligen Ausprägung der Symptome als auch die Verteilung auf die Geschlechter stehen zumindest teilweise im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild und der zugrundeliegenden Mutation der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Dabei kann das Alter bei Krankheitsbeginn stark variieren [3, 18, 19]. Da die Verteilung der Mutationen regional unterschiedlich ist, lassen sich je nach Land unterschiedliche Angaben zum Manifestationsalter der Erkrankung finden. So wurde für Deutschland ein durchschnittliches Alter von 65,5 Jahren berichtet, zu dem die ersten Symptome auftraten bzw. eine Diagnose einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie gestellt wurde. Für das endemische Portugal, wo das Krankheitsgeschehen im Wesentlichen durch die *early-onset*-Variante der V30M-Mutation geprägt ist, wurde hingegen ein durchschnittliches Alter von 33,5 Jahren publiziert. Im Vergleich dazu findet sich in Schweden mit einer ebenfalls vorwiegenden Prävalenz der V30M-Mutation ein durchschnittliches Manifestationsalter von 56,7 Jahren [19]. Allgemein gesprochen kann sich die Erkrankung sehr variabel im Alter zwischen 20 und 80 Jahren zum ersten Mal ausprägen, für den deutschsprachigen Raum wird ein Bereich von 30 bis 80 Jahren berichtet [18]. Auch bei der Verteilung der Prävalenz auf die Geschlechter ergeben sich Unterschiede in Abhängigkeit von

der *TTR*-Mutation. Auch wenn aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung der hATTR-Amyloidose beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sein können, erkranken Männer insgesamt häufiger als Frauen [8, 14, 21].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Als genetisch bedingte Erkrankung hängt die Entwicklung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose bzw. der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung im Wesentlichen von der Entwicklung des Bevölkerungsstands sowie der Diagnoseprävalenz ab. Eine bedeutsame Veränderung der Gesamtbevölkerung wird nicht erwartet und ist in Hinblick auf die oben geschilderten Unsicherheiten bei den Angaben zur Prävalenz der hATTR-Amyloidose zudem zu vernachlässigen. Da auch keine Angaben zur Diagnoseprävalenz identifiziert werden konnten, lässt sich dieser Einfluss auf die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten Jahren nicht beziffern. Insgesamt kann daher keine valide Aussage getroffen werden, in welcher Größenordnung Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung innerhalb der nächsten fünf Jahre in Deutschland zu erwarten sind. Es ist allerdings damit zu rechnen, dass es aufgrund neuer Therapieoptionen, verbesserter Diagnostik und eines daraus resultierenden gesteigerten Bewusstseins für die hATTR-Amyloidose zu einer Zunahme der Prävalenz kommen wird (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz von Patienten mit diagnostizierter hATTR in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Prävalente Patienten mit hATTR</b>	Eine Quantifizierung der Prävalenzentwicklung in den nächsten 5 Jahren ist nicht möglich. Die Prävalenzentwicklung ist von der Entwicklung der Gesamtbevölkerung und der Diagnoseprävalenz abhängig. Es ist keine bedeutsame Veränderung der Gesamtbevölkerung zu erwarten, und es konnten keine Angaben zur Diagnoseprävalenz identifiziert werden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass es aufgrund neuer Therapieoptionen, verbesserter Diagnostik und eines daraus resultierenden gesteigerten Bewusstseins für die hATTR-Amyloidose zu einer Zunahme der Prävalenz kommen wird. Diese ist jedoch nicht quantifizierbar.					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Patisiran (Onpattro®)	ca. 410	ca. 360
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Datenlage zur Prävalenz der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie stark eingeschränkt. Daher wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Patisiran auf Basis der Beschlussfassungen des G-BA vom 22.03.2019 für die Wirkstoffe Inotersen und Patisiran hergeleitet [99, 102]. Dazu hat der G-BA in den Tragenden Gründen dieser Beschlüsse [118, 119] eine eigene Neuberechnung der Patientenzahlen vorgenommen, die im Folgenden näher erläutert wird. Dieses Vorgehen wurde auch im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Vutrisiran vom G-BA als nachvollziehbar betrachtet [112].

Grundlage der Neuberechnungen des G-BA ist die auf Basis der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD-10)-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) ermittelte Gesamtzahl von 673 Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2017. Diese Erhebung beruht auf Patienten, für die mindestens eine gesicherte ambulante oder stationär dokumentierte Diagnose mit diesem

ICD-10-Code vorlag. Dabei wird davon ausgegangen, dass diese Patienten größtenteils an einer hATTR-Amyloidose erkrankt sind. Weiterhin zieht der G-BA die Veröffentlichung von Hund et al. [18] heran, um den Anteil der Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zu bestimmen. Auf Basis einer Umfrage an deutschen und österreichischen Behandlungszentren hatten dieser Publikation nach insgesamt 75 % der Patienten mit einer TTR-Mutation Polyneuropathien, und 70 % dieser Patienten konnten weiterhin den Stadien 1 oder 2 zugeteilt werden. Dabei wird sowohl von den Autoren der Publikation [18] als auch vom G-BA [118, 119] angemerkt, dass diese Umfrage Unsicherheiten unterworfen ist, beispielsweise aufgrund der nicht vollständigen Erfassung aller Patienten einerseits und einer potenziellen Doppelerfassung von Patienten andererseits. Trotz dieser Limitationen wurden die Angaben insgesamt von den klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung als repräsentativ bestätigt [120]. Aus diesen Überlegungen leitet der G-BA letztlich eine Gesamtzahl von ca. 350 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ab (siehe Tabelle 3-5) und macht dabei darauf aufmerksam, dass aufgrund der unsicheren Datenlage unklar ist, ob diese Zahl über- oder unterschätzt ist [99, 102, 118, 119]. Im Herstellerdossier zur Neubewertung von Tafamidis nach Überschreitung der Umsatzgrenze für *Orphan Drugs* wird ebenfalls auf diese Überlegungen zurückgegriffen und die so ermittelte Patientenzahl dann auch im Beschluss des G-BA übernommen [89, 121].

Wie auch im Nutzendossier und Beschluss für Tafamidis umgesetzt, wird die aus dem Jahr 2017 stammende Zahl von 673 GKV-Versicherten mit einem ICD-10-Diagnosecode E85.1 auf den aktuellen Stand angepasst. Dazu wird die Gesamtzahl von 72.228.741 GKV-Versicherten im Jahr 2017 [122] mit den 73.629.888 GKV-Versicherten im Jahr 2022 [123] verrechnet, also ein Faktor von ca. 1,019 berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der oben geschilderten Anteile von 75 % Patienten mit einer Polyneuropathie und davon wiederum 70 % mit einer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 ergibt sich so insgesamt eine Anzahl von **ca. 360 GKV-Patienten in der Zielpopulation** von Patisiran (siehe Tabelle 3-5).

Um die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation zu berechnen, also einschließlich den Patienten außerhalb der GKV, erfolgt eine Hochrechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) listet als Jahresdurchschnitt für das Jahr 2022 eine Gesamtzahl von 73.629.888 GKV-Versicherten [123, 124]. Bezogen auf eine Gesamtbevölkerung von 84.358.845 Menschen in Deutschland mit Stichtag zum 31.12.2022 [125] resultiert daraus ein Anteil an GKV-Versicherten von 87,3 % im Jahr 2022. Als grobe Annäherung wird dieser Anteil auch für die Zielpopulation von Patisiran als valide erachtet. Verrechnet man diesen Anteil mit der Zahl von ca. 360 GKV-Versicherten in der Zielpopulation, ergibt sich eine Anzahl von **ca. 410 Patienten in der Zielpopulation** von Patisiran, d. h. einschließlich nicht gesetzlich versicherter Patienten (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Patisiran (Onpattro®)

	Jahr	Faktor	Patientenzahl bzw. GKV-Versicherte <sup>a</sup>
<b>Herleitung gemäß G-BA-Beschluss 2019<sup>b</sup></b>			
GKV-Patienten mit ICD-10-Diagnosecode E85.1 <sup>b</sup>	2017	N/A	673 Patienten
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie <sup>c</sup>	2016	ca. 75 %	505 Patienten
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 <sup>c</sup>	2016	ca. 70 %	353 (ca. 350) Patienten
<b>Anpassung an den GKV-Versichertenstand 2022</b>			
GKV-Versicherte	2017	2022 vs. 2017: ca. 1,019	72.228.741 <sup>d</sup>
	2022		73.629.888 <sup>e</sup>
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 <sup>f</sup>	2022		360 (ca. 360) Patienten
<b>Hochrechnung auf die gesamte Zielpopulation</b>			
GKV-Versicherte	2022	87,3 % GKV-Versicherte	73.629.888 <sup>e</sup>
Gesamtbevölkerung			84.358.845 <sup>g</sup>
Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, einschließlich nicht in der GKV versicherter Patienten <sup>h</sup>	2022		413 (ca. 410) Patienten
<p>a: Es wird jeweils mit ungerundeten Werten gerechnet; die Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Tragende Gründe und Beschluss des G-BA für Inotersen (Tegsedi®) und Patisiran (Onpattro®) [87, 99, 118, 119]</p> <p>c: Hund et al. (2018) [18]</p> <p>d: Jahresdurchschnitt 2017; Bundesministerium für Gesundheit (2018) [122]</p> <p>e: Jahresdurchschnitt 2022; Bundesministerium für Gesundheit (2023) [123]</p> <p>f: Basierend auf: <math>(673 \times 0,75 \times 0,70) \times (73.629.888/72.228.741)</math></p> <p>g: Statistisches Bundesamt (2023) [125]</p> <p>h: Basierend auf: <math>(673 \times 0,75 \times 0,70) \times (73.629.888/72.228.741) \times (84.358.845/73.629.888)</math></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>			

Die hier dargestellten Patientenzahlen unterliegen denselben Unsicherheiten, die bereits vom G-BA für seine eigene Berechnung angemerkt wurden [118, 119]. Generell stehen diese Patientenzahlen dabei nicht im Widerspruch zu den in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Quellen, bei denen die Autoren selbst aufgrund der nicht-systematischen Datenerhebung und anderer Limitationen ebenfalls von teils großen Unsicherheiten ausgehen. Da nur der ICD-10 Diagnosecode E85.1 herangezogen wurde, könnte eine Unterschätzung der Patientenzahl in der GKV vorliegen, da auch andere Diagnosen aus der Diagnosekategorie E85, wie z. B. E85.2 (heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet) anteilig der Zielpopulation zugerechnet werden müssten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Kein Zusatznutzen	ca. 360
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es gibt keine Abweichungen zwischen der in Tabelle 3-6 beschriebenen Population und der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Patisiran (Onpattro®).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 wurden relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und Epidemiologie der Erkrankung über eine freie Internetsuche recherchiert.

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) zu identifizieren, wurde auf den G-BA-Beschluss für die Arzneimittel Inotersen (Tegsedi<sup>®</sup>) bzw. Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) sowie Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) und die damit zusammenhängenden Quellen zurückgegriffen [18, 99, 102, 112, 118-120]. Dabei erfolgte eine Anpassung auf den aktuellen Versichertenstand sowie eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung unter Verwendung offizieller Quellen des BMG sowie des Statistischen Bundesamtes [122, 123, 125].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
2. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.
3. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3(5):369-83.
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
5. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(29):27207-13.
6. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(48):28932-43.

7. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S14-26.
8. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-31.
9. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *European heart journal*. 2012;33(9):1120-7.
10. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard Transthyretin: From Transport to Cleavage. *IUBMB Life*. 2010;62(6):429-35.
11. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(9):1036-43.
12. Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(19):3095-101.
13. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR. Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13:592644.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):31.
15. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016;21(1):5-9.
16. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*. 2015;47(8):625-38.
17. Gertz MA. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*. 2017;23(Suppl 7):S107-S12.
18. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*. 2018;45(08):605-16.
19. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guerguelcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S3-13.
20. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of Progression of Transthyretin Amyloidosis. *The American journal of cardiology*. 2011;108(2):285-9.
21. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):34.
22. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: Initial Report on Clinical Manifestations in Patients with Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(1):63-76.

23. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2451-66.
24. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2018;57(5):829-37.
25. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-13.
26. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European heart journal*. 2013;34(7):520-8.
27. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of Community Genetics*. 2018;9(1):93-9.
28. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS<sup>®</sup>). *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015;20(3):319-27.
29. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurology and Therapy*. 2018;7(2):349-64.
30. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology*. 2013;260(12):3093-108.
31. Hund E. Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *The Application of Clinical Genetics*. 2012;5:37-41.
32. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative Sensation and Autonomic Test Abnormalities in Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2009;40(3):363-70.
33. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *European heart journal*. 2016;37(23):1826-34.
34. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
35. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013;106(10):528-40.
36. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J. Cardiac Findings and Events Observed in an Open-Label Clinical Trial of Tafamidis in Patients with non-Val30Met and non-Val122Ile Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8(2):117-27.
37. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(2):163-78.
38. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94(8):488-509.

39. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9(1):61.
40. Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Morita H, Sumita N, Ikeda S-I. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2010;17(1):32-5.
41. Zambarakji HJ, Charteris DG, Ayliffe W, Luthert PJ, Schon F, Hawkins PN. Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. *British Journal of Ophthalmology*. 2005;89(6):773-4.
42. Romero-Imbroda J, SAGRARIO-FUSTERO T, DEL CANTO-PÉREZ C. Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;13(4):444-6.
43. Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(8):1337-46.
44. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(2):159-67.
45. Douglass C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN, Hadjivassiliou M. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(2):193-5.
46. Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, et al. Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(10):1463-6.
47. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid Neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2012;79(6):733-48.
48. Sekijima Y. Hereditary Transthyretin Amyloidosis: 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/pdf/Bookshelf\\_NBK1194.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/pdf/Bookshelf_NBK1194.pdf).
49. Adams D, on behalf of the European Network for T-F. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S1–S2.
50. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(5):457-8.
51. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(6):668.
52. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:109-23.
53. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(4):479-506.
54. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, et al. Echocardiographic and Biohumoral Characteristics in Patients With AL and TTR Amyloidosis at Diagnosis. *Clinical Cardiology*. 2015;38(2):69-75.

55. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*. 2018;39(30):2799-806.
56. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of Neurology*. 2021;268(6):2109-22.
57. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3-9.
58. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29:S27-S35.
59. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG): 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
60. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405:116424.
61. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI. German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(6):1075-86.
62. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2014;19(2):104-14.
63. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M. Walking Speed: The Functional Vital Sign. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2015;23(2):314-22.
64. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait & Posture*. 2014;39(3):852-8.
65. Suhr O, Danielsson Å, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Internal Medicine*. 1994;235(5):479-85.
66. Polydefkis M, Gillmore J, Dispenzieri A, Chen J, Sweetser MT, Vest J, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of APOLLO and Global Open Label Extension Studies. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(8, Supplement):96.
67. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2017;55(3):323-32.
68. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux J-F, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(3):194-202.
69. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: Recognition, Confirmation, Prognosis, and Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(5):490-4.
70. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielinski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2013;20(4):263-8.
71. Lee M-H, Lee S-P, Kim Y-J, Sohn D-W. Incidence, Diagnosis and Prognosis of Cardiac Amyloidosis. *Korean Circulation Journal*. 2013;43(11):752-60.

72. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
73. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):22-31.
74. Hund E. Hereditäre Transthyretin-Amyloidosen. *Der Nervenarzt*. 2014;85(10):1291-7.
75. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 2010;75(4):324-7.
76. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*. 2011;18(4):200-5.
77. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*. 2000;123(7):1495-504.
78. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013;6(2):129-39.
79. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourão L, Barroso E. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant International*. 2009;22(2):165-71.
80. Suhr OB, Larsson M, Ericzon B-G, Wilczek HE, on behalf of the Fsi. Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*. 2016;100(2):373-81.
81. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Stand: August 2023). 2023.
82. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Vyndaqel – tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294: 2011. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf).
83. Pfizer. FDA Issues Complete Response Letter For Pfizer’s Tafamidis Meglumine New Drug Application: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda\\_issues\\_complete\\_response\\_letter\\_for\\_pfizer\\_s\\_tafamidis\\_meglumine\\_new\\_drug\\_application](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_issues_complete_response_letter_for_pfizer_s_tafamidis_meglumine_new_drug_application).
84. Pfizer. Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
85. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
86. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(4):473-81.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf).

88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumini: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf).
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis – Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie): 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis-ATTR-PN\\_D-611\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf).
90. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):916-24.
91. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*. 2013;20(12):1539-45.
92. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(6):1011-20.
93. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;362:266-71.
94. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*. 2017;264(2):268-76.
95. Ungerer MN, Hund E, Purruker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021;28(2):91-9.
96. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2023). 2023.
97. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.7.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tegsedi - Inotersen" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec\\_141565\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_de.pdf).
98. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Tegsedi – International non-proprietary name: inotersen – Procedure No. EMEA/H/C/004782/0000: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf).

99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf).
100. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *European Journal of Neurology*. 2020;27(8):1374-81.
101. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec\\_142201\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf).
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf).
103. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*. 2021;20(1):49-59.
104. Wixner J, Ueda M, Marques Junior W, Dalia S, Yureneva E, Kwok C, et al. Patisiran Global Open-Label Extension Study at 36 Months: Effect of Long-Term Treatment on Mortality and Ambulatory Function in Patients with hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (Oral Presentation OP044 auf dem XVIII Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA); 4-8. September 2022 in Heidelberg). 2022.
105. Labeyrie C, Merkel M, Sethi S, Popadic L, Yang H, Lin H, et al. Effectiveness of Patisiran Following Switch From Tafamidis for the Treatment of Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Polyneuropathy (Posterpräsentation P102 auf dem XVIII Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA); 4.-8. September 2022 in Heidelberg). 2022.
106. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2023). 2023.
107. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(2):372-82.
108. Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vutrisiran (Amvuttra®), Modul 4 A, Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2: 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022\\_10\\_13\\_Modul4A\\_Vutrisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022_10_13_Modul4A_Vutrisiran.pdf).

109. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Vutrisiran-D-877.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vutrisiran-D-877.pdf).
110. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022;1-9.
111. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022 2022.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)): 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
113. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Onpattro (Patisiran) - International non-proprietary name: patisiran - Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report.pdf>.
114. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, Maurer MS, Plante-Bordeneuve V, Yu CR, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *European heart journal*. 2019;43(5):391-400.
115. Dispenzieri A, Coelho T, Conceicao I, Waddington-Cruz M, Wixner J, Kristen AV, et al. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022;17(1):236.
116. Skrahina V, Grittner U, Beetz C, Skripuletz T, Juenemann M, Kramer HH, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1787-96.
117. Auer-Grumbach M, Rettl R, Ablasser K, Agis H, Beetz C, Duca F, et al. Hereditary ATTR Amyloidosis in Austria: Prevalence and Epidemiological Hot Spots. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2234.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).

119. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf).
120. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Wirkstoff Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11\\_Wortprotokoll\\_Patisiran\\_D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11_Wortprotokoll_Patisiran_D-391.pdf).
121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie): 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis-ATTR-PN\\_D-611\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf).
122. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017.: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf).
123. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022.: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020.: 2021. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
125. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, (Stichtag 31.12.2022). 2023. Aufgerufen am: 23.06.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	1 Einnahme pro Tag	365	1 Einnahme pro Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Patisiran (Onpattro®)**

Die Angaben zur Behandlung mit Patisiran wurden der Fachinformation von Patisiran (Onpattro®) entnommen [1].

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht (KG) und wird mittels intravenöser Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene maximale Dosis 30 mg Patisiran.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vutrisiran (Amvuttra®)**

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

Die empfohlene Dosis des Wirkstoffes beträgt 25 mg und wird als subkutane Injektion einmal alle drei Monate verabreicht.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)**

Die Angaben zur Behandlung mit Tafamidis wurden der Fachinformation von Tafamidis (Vyndaqel®) entnommen [3].

Die empfohlene Dosis von Tafamidis beträgt einmal täglich 20 mg als Weichkapsel per os. Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis-Meglumin.

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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier und in den nachfolgenden Darstellungen zu den Therapiekosten nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>			
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4
<b><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></b>			
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	1 Einnahme pro Tag	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	17,4	300 µg/kg KG ± 23,1 mg <sup>b</sup>	401,94 mg (52,2 Durchstechflaschen à 10 mg Onpattro®)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	4	25 mg	100 mg (4 Packungen à 25 mg Amvuttra®)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	365	20 mg	7.300 mg (12,17 Packungen mit 30 Weichkapseln à 20 mg Vyndaqel®)
<p>a: 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg herangezogen (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4]).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

#### Zu bewertendes Arzneimittel: Patisiran (Onpattro®)

Patisiran (Onpattro®) wird in Abhängigkeit des Körpergewichtes der zu behandelnden Patienten verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung pro Gabe 300 µg/kg KG. Bei Patienten, die  $\geq 100$  kg wiegen, beträgt die empfohlene maximale Dosis 30 mg Patisiran [1]. Hierdurch variiert der Verbrauch des Arzneimittels pro Behandlungstag sowie pro Jahr patientenindividuell. Zur Berechnung einer repräsentativen durchschnittlichen Dosierung von Patisiran (Onpattro®) wurden die Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen KG (77,0 kg) von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland zugrunde gelegt [4], woraus ein Verbrauch von 23,1 mg Patisiran pro Gabe resultiert. Bei 17,4 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus pro Patient ein Jahresverbrauch von 401,94 mg Patisiran (Onpattro®).

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Patisiran (Onpattro®) nach Verdünnung (16 Stunden bei 2 bis 8°C oder Raumtemperatur [1]), ist anstatt des Milligramm-genauen Arzneimittelverbrauchs der Verbrauch an 10 mg-Durchstechflaschen (DFL) zur Berechnung des tatsächlichen Verbrauchs von Patisiran (Onpattro®) heranzuziehen. Je Verabreichung bzw. je Behandlungstag werden somit drei DFL mit Patisiran benötigt. Bei 17,4 Behandlungstagen im Jahr entspricht der Jahresverbrauch 52,2 DFL, bzw. Packungen, Patisiran (Onpattro®).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vutrisiran (Amvuttra®)**

Gemäß Fachinformation werden pro Gabe 25 mg Vutrisiran (Amvuttra®) subkutan verabreicht [2]. Bei vier Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus ein Jahresverbrauch von 100 mg Vutrisiran pro Patient. Der Jahresverbrauch entspricht 4 Packungen à 25 mg Vutrisiran (Amvuttra®).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)**

Gemäß Fachinformation wird Tafamidis (Vyndaqel®) einmal täglich als 20 mg-Weichkapsel eingenommen [3]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 7.300 mg Tafamidis. Dies entspricht 12,17 Packungen mit je 30 Weichkapseln Tafamidis (Vyndaqel®).

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Patisiran (Onpattro®)	ONPATTRO 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St   10 mg PZN: 14362735 AVP: 8.845,67 €	7.978,67 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 865,00 € <sup>c</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Vutrisiran (Amvuttra®)	AMVUTTRA 25 mg/0,5 mL Injektionslösung 1 St   25 mg PZN: 18111007 AVP: 133.305,30 €	120.253,30 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 13.050,00 € <sup>c</sup> ]
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	VYNDAQEL 20 mg Weichkapseln 30 St   20 mg PZN: 9275388 AVP: 13.080,72 €	11.803,72 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 1.275,00 € <sup>c</sup> ]
<p>a: Alynlam 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 15.09.2023</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>		

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

### **Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung**

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden dem Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker (ABDA)-Artikelstamm entnommen. Die Preisabfragen erfolgten letztmalig am 15.09.2023. Die für die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen Apothekenverkaufspreis (AVP). Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers finden – soweit zutreffend – in der Kalkulation Berücksichtigung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel bzw. 5 % auf den für den Versicherten maßgeblichen Abgabepreis für sonstige Arzneimittel). Der Apothekenabschlag wird durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz in der Zeit vom 01.02.2023 bis zum 31.01.2025 auf 2,00 € erhöht (§ 130 Abs. 1a SGB V).
- Herstellerabschlag entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsregelte Produkte auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer). Der Herstellerabschlag wird durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz in der Zeit vom 01.01.2023 bis zum 31.12.2023 auf 12 % erhöht (§ 130a Abs. 1b SGB V).
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikaabschlag von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer).

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT berücksichtigt.

Die Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel wurden nur dann abgezogen, wenn diese in der Lauer-Taxe aufgeführt waren.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-10 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

### 3.3.3.1 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patisiran (Onpattro®)	Behandlungsschema: Alle 3 Wochen 300 µg/kg KG			
	ONPATTRO 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück	7.978,67 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 865,00 € <sup>c</sup> ]	52,2 Packungen	416.486,57 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Behandlungsschema: Alle 3 Monate 25 mg			
	AMVUTTRA 25 mg Injektionslösung 1 Fertigspritze	120.253,30 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 13.050,00 € <sup>c</sup> ]	4 Packungen	481.013,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Behandlungsschema: Einmal täglich 20 mg			
	VYNDAQEL 20 mg Weichkapseln 30 Stück	11.803,72 € [2,00 € <sup>b</sup> ; 1.275,00 € <sup>c</sup> ]	12,17 Packungen	143.611,93 € <sup>d</sup>
<p>a: Alynlam 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Die Berechnung der Kosten erfolgt hier mittels der ungerundeten Packungsanzahl.</p> <p>Stand der Lauer-Steuer: 15.09.2023</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-11 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit dieser Anzahl der benötigten Packungen wurden anschließend die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die*

*Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung von intravenösen Kortikosteroiden (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von oralem Paracetamol (500 mg)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von intravenösem H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von intravenösem H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Aplynam 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nachstehend werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT notwendig werden, näher ausgeführt. Entsprechend § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zVT bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Für die Behandlung mit Patisiran (Onpattro®) ist laut Fachinformation eine Prämedikation notwendig, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (*Infusion-Related Reactions*, IRR) zu senken. Dabei sollte jedes der folgenden Arzneimittel am Tag der Infusion mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn verabreicht werden:

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

Bei Prämedikationspräparaten, die intravenös nicht verfügbar sind oder bei intravenöser Anwendung nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral verabreicht werden [1].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Patisiran (Onpattro®)	
Verabreichung von 10 mg Dexamethason i. v. PZN: 16199848	2,9900 € <sup>b</sup>
Verabreichung von 500 mg Paracetamol per os z. B. PZN: 116694	0,1575 € <sup>b</sup>

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung von 7,7 mL <sup>c</sup> Dimetindenmaleat i. v. PZN: 14039916	6,4760 € <sup>b</sup>
Verabreichung von 385 mg <sup>c</sup> Cimetidin i. v. PZN: 4109633	3,4800 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Vutrisiran (Amvuttra <sup>®</sup> )	
Nicht zutreffend	
Tafamidis (Vyndaqel <sup>®</sup> ) <sup>a</sup>	
Nicht zutreffend	
<p>a: 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). Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen.</p> <p>c: Patientenindividuelle Dosierung gemäß Fachinformation von Cimetidin [5] und Dimetinden [6] basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg, basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4], herangezogen.</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 15.09.2023</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-14: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patisiran (Onpattro <sup>®</sup> )					
Dexamethason (intravenös)	10 mg	DEXAMETHASON PANPHARMA 5 mg/mL Injektionslösung 10 Ampullen PZN: 16199848 Festbetrag: 17,40 €	14,95 € [2,00 € <sup>d</sup> ; 0,48 € <sup>e</sup> ]	2 Ampullen à 5 mg Wirkstoff	2,9840 € <sup>b</sup>
Paracetamol (oral)	500 mg	PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten 20 Stück PZN: 423568 Festbetrag: 3,47 €	3,15 € [0,17 € <sup>d</sup> ; 0,15 € <sup>e</sup> ]	1 Tablette	0,1575 € <sup>b</sup>

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dimetinden (intravenös)	7,7 mL <sup>c</sup> (1 mL/10 kg KG)	Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/mL Injektionslösung 5 Stück PZN: 14039916 AVP: 23,67 €	16,19 € [2,00 € <sup>d</sup> ; 5,53 € <sup>f,g</sup> ]	2 Ampullen à 4 mg Wirkstoff	6,4760 € <sup>b</sup>
Cimetidin (intravenös)	385 mg <sup>c</sup> (5 mg/kg KG)	H2 BLOCKER- ratiopharm 200 mg/2 mL Injektionslösung 10 Ampullen PZN: 4109633 AVP: 19,77 €	17,40 € [2,00 € <sup>d</sup> ; 0,40 € <sup>g</sup> ]	2 Ampullen à 200 mg Wirkstoff	3,4800 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Vutrisiran (Amvuttra <sup>®</sup> )					
Nicht zutreffend					
Tafamidis (Vyndaqel <sup>®</sup> ) <sup>a</sup>					
Nicht zutreffend					
<p>a: 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). Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen.</p> <p>c: Patientenindividuelle Dosierung gemäß Fachinformation von Cimetidin [5] und Dimetinden [6] basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg, basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4], herangezogen.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>d: Rabatt nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>f: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V</p> <p>g: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 15.09.2023</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>					

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung (Tabelle 3-14) entspricht derjenigen für Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Für die Prämedikation von Onpattro<sup>®</sup> mit 10 mg Dexamethason intravenös (i. v.) als Kortikosteroid fallen Kosten pro Leistung von 2,9900 € (Verbrauch von zwei Dosen à 5 mg zu Kosten von je 1,4950 €) an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der

Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 3b berücksichtigt.

Für die Prämedikation mit 500 mg Paracetamol fallen Kosten pro Leistung von 0,1575 € an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 3b berücksichtigt.

Der H1-Blocker Diphenhydramin ist nicht als intravenöse Darreichungsform in Deutschland verfügbar. Daher wird, entsprechend der Fachinformation von Patisiran (Onpattro®), zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen auf einen äquivalenten Wirkstoff ausgewichen. Für die Verabreichung von 7,7 mg Dimetinden als H1-Blocker fallen Kosten pro Leistung von 6,4760 € an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V berücksichtigt sowie die Rabatte nach § 130a Abs. 1 und 3a.

Der H2-Blocker Ranitidin ist in Deutschland nicht verfügbar. Daher wird, entsprechend der Fachinformation von Patisiran (Onpattro®), zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen auf den äquivalenten Wirkstoff Cimetidin zurückgegriffen. Für die Verabreichung von 385 mg Cimetidin als H2-Blocker fallen Kosten pro Leistung von 3,4800 € (Verbrauch von zwei Ampullen zu Kosten von je 1,7400 €) an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 1 berücksichtigt.

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Prämedikation Kortikosteroid	52,03 € <sup>b</sup>
		Prämedikation Paracetamol	2,74 € <sup>b</sup>
		Prämedikation H1-Blocker	112,68 € <sup>b</sup>
		Prämedikation H2-Blocker	60,55 € <sup>b</sup>
		<b>Insgesamt</b>	<b>228,00 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Vutrisiran (Amyvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Amlanam 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen und in der Multiplikation mit der Anzahl der Behandlungstage für die gerundeten Kosten pro Jahr auf zwei Nachkommastellen.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	416.486,57 €	228,00 €	Nicht zutreffend	416.714,57 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	481.013,20 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	481.013,20 €
Tafamidis (Vyndaqel®) <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	143.611,93 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	143.611,93 €
<p>a: Alynlam 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). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Derzeitige Versorgungssituation**

Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung angezeigt [7-13]. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [14]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [12].

In der EU stehen vier auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhende zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung. Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) ist mit der Wirkstärke 20 mg zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [3]; Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>), Inotersen (Tegsedi<sup>®</sup>) und Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) sind zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1, 2, 15]. Diese Therapieansätze und ihre Limitationen werden weiter unten im Rahmen des Versorgungskontexts und der Patientenpräferenz zusammenfassend diskutiert.

### **Kontraindikationen und Therapieabbrüche**

In der Fachinformation für Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) sind keine Patientengruppen benannt, für die eine Behandlung mit Patisiran kontraindiziert ist. Es besteht lediglich der Hinweis, dass das Arzneimittel nicht bei einer starken Überempfindlichkeit wie beispielsweise einer Anaphylaxie gegen den Wirkstoff oder die Hilfsstoffe angewendet werden sollte [1].

In der pivotalen Studie APOLLO haben 93 % der Patienten in der Patisirangruppe die Behandlung in der 18-monatigen randomisiert kontrollierten Studienphase abgeschlossen, sodass auf Basis dieser Daten nicht mit einem relevanten Anteil an Therapieabbrüchen unter Patisiran zu rechnen ist [1].

### **Versorgungskontext und Patientenpräferenz in der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie**

Unter der Behandlung mit Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>) zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [16-24]. Aufgrund der Einschränkung der Zulassung auf die Behandlung erwachsener Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1 [3], aber auch aufgrund der limitierten Wirksamkeit spielt Tafamidis

insgesamt im Vergleich zu den anderen Arzneimitteltherapien eine eher untergeordnete Rolle in der therapeutischen Strategie zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie.

Eine Behandlung mit Inotersen (Tegsedī<sup>®</sup>) kann das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn ebenfalls nicht aufhalten oder gar verbessern [9]. Auch langfristig zeigten Patienten unter Inotersen einen stetig anhaltenden Progress ihrer Polyneuropathie und eine weitere Verschlechterung ihrer Lebensqualität [25]. Außerdem kam es in der pivotalen Studie NEURO-TTR zu fünf Todesfällen unter Inotersen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier dieser Todesfälle standen mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Des Weiteren wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende Ereignisse einer Glomerulonephritis bzw. Thrombozytopenie berichtet, und einer der Todesfälle war auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen [9]. Mit Inotersen behandelte Patienten unterliegen einem regelmäßigen Monitoring der Thrombozytenzahl, der Nierenfunktion und der Leberenzyme, und es liegen dementsprechende Kontraindikationen vor [15].

Für Vutrisiran (Amvuttra<sup>®</sup>) wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung der Polyneuropathie, der Lebensqualität, der Gehgeschwindigkeit und des Ernährungszustandes berichtet [26]. Für Vutrisiran liegen weder Kontraindikationen vor, noch ist ein mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehendes aufwändiges Monitoring angezeigt [2]. Es besteht bei der Therapie mit Vutrisiran keine Notwendigkeit einer Prämedikation, da die subkutane Injektion von Vutrisiran das Risiko von IRR ausschließt. Damit entfällt bei der Behandlung mit Vutrisiran auch die aufwändige und zeitintensive Anwendung in speziellen Infusionszentren, wie sie unter Patisiran notwendig ist [2]. Vutrisiran ist gut verträglich [26], und gegenüber Patisiran wurden für Vutrisiran signifikant weniger schwere und schwerwiegende UE beobachtet.

Unter Patisiran (Onpattro<sup>®</sup>) stabilisieren oder verbessern sich sowohl die polyneuropathischen Symptome als auch die Lebensqualität bei einem gegenüber Placebo signifikant höheren Anteil der Patienten. Darüber hinaus konnte für Patisiran ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt über ein breites Spektrum weiterer Wirksamkeitsendpunkte hinweg festgestellt werden wie der Gehgeschwindigkeit, den autonomen Funktionsbeeinträchtigungen, dem Gesundheitszustand, dem Ernährungszustand und dem Invaliditätsgrad. Des Weiteren wurde ein akzeptables Sicherheitsprofil für Patisiran berichtet [8]. Eine Stabilisierung der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes wurde auch auf Basis der Langzeitdaten beobachtet [27]. Allerdings bedingt die 3-wöchentliche Gabe von Patisiran mittels Infusion regelmäßige und zeitintensive Arztbesuche, oft in spezialisierten Infusionszentren. Zudem müssen die Patienten vor der Infusion mit einer Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern behandelt werden, um das Risiko von IRR zu minimieren [1].

Vutrisiran und Patisiran sind die einzigen Arzneimittel, die die Krankheitsprogression aufhalten können. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit diesen Wirkstoffen frühestmöglich nach Symptombeginn starten. Eine Fortsetzung der Therapie nach Progression in das Polyneuropathie-Stadium 3 kann nach Einschätzung des Arztes und unter Nutzen-Risiko-

Abwägungen erfolgen [1, 2]. Insgesamt stellen Vutrisiran und Patisiran daher bedeutsame Therapieoptionen in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist anzunehmen, dass Patisiran weiterhin eine Therapieoption in der Behandlungsstrategie dieser Patienten darstellen kann. Dabei lässt sich jedoch derzeit keine valide Abschätzung der Versorgungsanteile abgeben, insbesondere nicht in Bezug auf die zukünftige Entwicklung. Auf Basis der Studienergebnisse inklusive der Daten zur Patientenpräferenz [26, 28] ist jedoch davon auszugehen, dass Neueinstellungen von Patienten bei gleichzeitiger Verfügbarkeit der RNAi-Wirkstoffe Vutrisiran und Patisiran mehrheitlich zugunsten von Vutrisiran ausfallen werden, während gleichzeitig eine relevante Anzahl von Therapiewechseln von Patisiran auf Vutrisiran beobachtet wird.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Patisiran (Onpattro®) und der zVT basieren jeweils auf der aktuellen Fachinformation [1-3, 15]. Für die Berechnung des Verbrauchs von

Patisiran (Onpattro®) wurden die Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland zugrunde gelegt [4].

Für Angaben zu den Kosten von Patisiran (Onpattro®) und der zVT und den zusätzlichen GKV-Leistungen für Patisiran (Onpattro®) wurden die Preisinformation und jeweiligen Abschläge aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.09.2023 herangezogen.

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den jeweils aktuellen Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel [1-3, 15], auf den Studienpublikationen der Studien APOLLO [8] und HELIOS-A [26] sowie auf der Fachliteratur im Anwendungsgebiet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
2. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2023). 2023.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Stand: August 2023). 2023.
4. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2018.
5. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung (Stand: Dezember 2013). 2013.
6. Pharmore GmbH. Fachinformation für Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (Stand: Februar 2018) 2018.
7. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
8. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):22-31.
10. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26(1):3-9.
11. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.

12. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3(5):369-83.
13. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-31.
14. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S14-26.
15. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2023). 2023.
16. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;362:266-71.
17. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
18. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Vyndaqel – tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294: 2011. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf).
19. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):916-24.
20. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*. 2013;20(12):1539-45.
21. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlino S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013;6(6):1011-20.
22. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*. 2017;264(2):268-76.
23. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(4):473-81.
24. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021;28(2):91-9.
25. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *European Journal of Neurology*. 2020;27(8):1374-81.

26. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022;1-9.
27. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*. 2021;20(1):49-59.
28. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Amvuttra (synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide targeted against transthyretin mRNA, with six phosphorothioate linkages in the backbone, and nine 2'-fluoro and thirty-five 2'-O-methyl nucleoside residues in the sequence, which is covalently linked via a phosphodiester group to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues) Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/18/2026 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

#### **Anwendungsgebiete**

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  $\geq 100$  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.

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  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $\leq 1$  x obere Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) und 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 (eGFR  $\geq 30$  bis  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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-µm-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 gewebschädigende 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 in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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  $\geq 2\%$  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 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 abzubrechen.

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.

### ***Sonstige Bestandteile***

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Dosen, die höher sind als die klinisch relevante Dosis, wurden *in vitro* eine Induktion sowie eine zeitabhängige Inhibition von CYP2B6 beobachtet. Die Nettowirkung auf CYP2B6-Substrate (z. B. Bupropion und Efavirenz) *in vivo* ist nicht bekannt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Onpattro Wechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren von Zytochrom-P450-Enzymen verursacht oder von diesen beeinträchtigt wird.

### ***Bestimmung von Vitamin A***

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

### **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 PEG<sub>2000</sub>-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.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Basierend auf den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wird davon ausgegangen, dass Onpattro keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin zu überwachen und bei Bedarf symptomatisch zu behandeln.

### **Weitere Informationen**

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das Arzneimittel Patisiran (Onpattro®) liegen kein Annex IV und damit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung***

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

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem MS, in dem Onpattro vermarktet wird, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die Schulungsmaterialien

zur Verfügung gestellt werden, um eine sichere und nachhaltige Anwendung des Arzneimittels in häuslicher Umgebung sicherzustellen, sodass das schwerwiegende Risiko von IRRs verhindert und/oder verringert wird.

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

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

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

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden der aktuellen Version der Zusammenfassung des europäischen *EU-Risk-Management-Plans* [2] beschrieben und werden zudem im *European Public Assessment Report* (EPAR) von Patisiran veröffentlicht:

Tabelle 3-17: *Risk-Management-Plan*

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
<b>Infusionsbedingte Reaktionen (<i>Infusion-related reactions; IRR</i>)</b>	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 bezüglich des Anteils an Patienten mit IRR, Häufigkeit von IRR sowie der Art und dem Schweregrad der IRR</li> </ul>	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Beschreibung der IRR ist dem Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation zu entnehmen.</li> <li>• Eine Therapie mit Onpattro sollte unter der Aufsicht eines mit dem Management der Amyloidose vertrauten Arztes eingeleitet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).</li> <li>• Prämedikation wird benötigt; die empfohlene Medikation, die Dosierung sowie Angaben, wann diese verabreicht werden soll, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsanweisung beschrieben.</li> <li>• Anweisungen zur vorgeschlagenen Flussrate der Infusion ist dem Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu entnehmen.</li> <li>• Empfehlungen zum medizinischen Umgang beim Auftreten, inklusive Unterbrechung oder Verlangsamung der Flussrate der Onpattro-Infusion und/oder der Einleitung medizinischer Maßnahmen sind dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.</li> <li>• Informationen, dass Patienten mit IRR von geringen Flussraten der Infusion profitieren können und/oder zusätzliche oder höhere Dosen an Prämedikation das Risiko von IRR reduzieren können, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.</li> <li>• Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Infusionen zu Hause erhält, kann erwogen werden, wenn der Patient mindestens drei Infusionen in der Klinik gut toleriert hat (Fachinformation Abschnitt 4.2). Infusionen zu Hause sollten von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden.</li> <li>• Legaler Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterial für Pflegekräfte und Patienten zur Optimierung der sicheren Verabreichung von Patisiran zu Hause</li> </ul>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
Wichtige potenzielle Risiken		
Konsequenzen eines Vitamin A-Mangels	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der sekundäre Effekt von Onpattro auf die Serumkonzentration von Vitamin A ist in den Abschnitten 4.4 bis 4.6 und 5.1 der Fachinformation beschrieben.</li> <li>• Empfehlungen zur Korrektur der Vitamin A-Serumkonzentration, wenn der Wert unterhalb des Normalbereiches liegt, und Evaluierung okularer Symptome aufgrund von Vitamin A-Mangel vor Einleitung der Therapie (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Gebrauchsanweisung Abschnitt 2)</li> <li>• Empfehlungen zur Vitamin A-Ergänzung in einer Dosis von etwa 2.500 IE pro Tag (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie Gebrauchsanweisung Abschnitt 2)</li> <li>• Empfehlung, eine Vitamin A-Ergänzung nicht über die Vitamin A-Serumkonzentration zu steuern (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5)</li> <li>• Wenn ein Patient okulare Symptome aufgrund eines möglichen Vitamin A-Defizites entwickelt (z. B. Nachtblindheit), wird eine Überweisung zur ophthalmologischen Abklärung empfohlen (Fachinformation Abschnitt 4.4), und den Patienten wird geraten, den behandelnden Arzt bezüglich möglicher Veränderungen der Sehkraft zu informieren (Abschnitt 2 der Gebrauchsanweisung).</li> <li>• Es wurde in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 4.6 sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation die Information ergänzt, dass ein zu hoher oder zu niedriger Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen assoziiert ist, sowie die Empfehlung, dass eine Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden sollte. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Patisiran effektive Empfängnisverhütung anwenden (Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation). Unter den zuvor genannten Abschnitten sind weitere Informationen zur Überwachung des Vitamin-A-Spiegels zur Vitamin-A-Ergänzung während einer</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
	<p>geplanten oder ungeplanten Schwangerschaft genannt sowie zur Überwachung des Fötus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	
Starke Überempfindlichkeit	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.3 und Abschnitt 2 der Gebrauchsanweisung: Onpattro ist kontraindiziert bei Patienten mit starker Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.</li> <li>• Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Hepatische Funktionsstörungen	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesetzlicher Status: eingeschränkte medizinische Verschreibung</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Daten der laufenden globalen <i>Open-Label</i>-Extensionsstudie ALN-TTR02-006</li> <li>• Evaluation der Daten der nicht-interventionellen observativen Kohortenstudie 009</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeit-Sicherheitsdaten (> 3 Jahre)	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Übersicht zum Nebenwirkungsprofil von Onpattro im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogrammes ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Daten der laufenden globalen <i>Open-Label</i>-Extensionsstudie ALN-TTR02-006</li> <li>• Evaluation der Daten der nicht-interventionellen observativen Kohortenstudie 009</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zum Fehlen von Daten bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten, sowie ein Hinweis, dass Patisiran daher nicht bei diesen Patienten eingesetzt werden sollte, es sei denn der antizipierte klinische Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken. Dieser Abschnitt umfasst zudem einen Verweis zur</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Daten der nicht-interventionellen observativen Kohortenstudie 009</li> </ul>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
	<p>Rationale, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit milder Leberfunktionsstörung nicht empfohlen wird (Abschnitt 5.2).</p> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zum Fehlen von Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten, sowie ein Hinweis, dass Patisiran daher nicht bei diesen Patienten eingesetzt werden sollte, es sei denn der antizipierte klinische Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken. Dieser Abschnitt umfasst zudem einen Verweis zur Rationale, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit milder oder moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen wird (Abschnitt 5.2).</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Daten der nicht-interventionellen observativen Kohortenstudie 009</li> </ul>
Anwendung bei Patienten mit vorheriger Lebertransplantation	<p><u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschreibt, dass in einer offenen Studie 23 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einem Krankheitsprogress der Polyneuropathie nach Lebertransplantation das Sicherheitsprofil von Patisiran mit vorherigen klinischen Studien konsistent war.</li> <li>• Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschreibt, dass in einer offenen Studie 23 Patienten mit einer hATTR- Amyloidose mit einem Krankheitsprogress der Polyneuropathie nach Lebertransplantation mit einer Patisiran-Dosis von 300 µg pro kg Körpergewicht i. v. alle drei Wochen behandelt wurden. Die mediane Zeit von Transplantation bis zur ersten Dosis Patisiran lag bei 9,4 Jahren, und die mediane Dauer der Behandlung mit Patisiran lag bei 13,1 Monaten. Alle Patienten erhielten begleitende Immunsuppressiva.</li> <li>• Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschreibt, dass in einer klinischen Studie bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose, die einer Lebertransplantation erhielten, die pharmakokinetischen Parameter zum Steady-State und die TTR-Reduktion</li> </ul>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation der Daten von nicht-interventionellen observativen Kohortenstudie 009</li> </ul>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aspekte zur Risikominimierung ( <i>Risk Minimization Measures</i> )	Aktivitäten zur Pharmakovigilanz ( <i>Pharmacovigilance Activities</i> )
	vergleichbar zu denen von Patienten ohne Lebertransplantation waren. <u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> • Keine	
Anwendung während der Schwangerschaft und während des Stillen	<u>Routineaspekte zur Risikominimierung</u> • Informationen zum Fehlen von Daten bei Schwangeren und Stillenden sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. Ein Verweis zu nicht-klinischen Daten bezüglich der fetalen Entwicklung, des Stillens und der Fertilität ist dem Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu entnehmen. • Eine Empfehlung zur Verwendung effektiver Verhütungsmethoden für Frauen im gebärfähigen Alter ist in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformationen sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten. <u>Zusätzliche Aspekte zur Risikominimierung</u> • Keine	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten</u> • Evaluation der Daten des globalen Programms zur Schwangerschaftsüberwachung (Studie 010 zum Sammeln und Evaluieren von Daten bei Exposition in der Schwangerschaft und Ergebnisse bei Säuglingen)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt. Quellen: EPAR [3], RMP [2]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, Gebrauchsinformation und des EU-Risk-Management-Plans hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Patisiran (Onpattro®) [1, 2, 4].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
2. Alnylam Pharmaceuticals Ltd. Summary of risk management plan for Onpattro (patisiran) (Zuletzt aktualisiert: 19.01.2022): 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/onpattro-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/onpattro-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Onpattro (Patisiran) - International non-proprietary name: patisiran - Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf).
4. Alnylam Netherlands B.V. Produktinformation – Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (zuletzt aktualisiert 02.06.2023): 2023. Aufgerufen am: 09.10.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend – die Anwendung von Patisiran (Onpattro®) erfordert keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, die nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Mai 2023

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.*

Nicht zutreffend – die Anwendung von Patisiran (Onpattro®) erfordert keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, die nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind [1, 2].

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

2023/Q3

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend – die Anwendung von Patisiran (Onpattro®) erfordert keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, die nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind [1, 2].

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) – Stand: 3. Quartal 2023: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf).