

Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the first 14 segments of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-118

Version: 1.0

Stand: 27.02.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1733

DOI: 10.60584/A23-118

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.11.2023

Interne Projektnummer

A23-118

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-118>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-118>.

Schlagwörter

Patisiran, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung, NCT03759379

Keywords

Patisiran, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment, NCT03759379

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Henze, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Lars Beckmann
- Tobias Effertz
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Claudia Selbach
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.20
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.20
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.27
I 4.3 Ergebnisse	I.29
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.35
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.37
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.37
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.40
I 6 Literatur	I.42
I Anhang A Suchstrategien.....	I.45
I Anhang B Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten	I.46
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.49
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.54

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patisiran.....	I.5
Tabelle 3: Patisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patisiran.....	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.17
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial –, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.28
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.30
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.32
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patisiran vs. Vutrisiran	I.38
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.....	I.40
Tabelle 16: Patisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.41
Tabelle 17: Ergebnisse zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.46
Tabelle 18: Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.47
Tabelle 19: Ergebnisse zum FAP und PND– RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.47
Tabelle 20: Ergebnisse zum R-ODS– RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.48
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.49
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran.....	I.51
Tabelle 23: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.52
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran	I.53

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
10-MWT	10 Meter Walk Test (10-Meter-Gehtest)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
FAP	Familial Amyloidotic Polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hATTR	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky Performance Status
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen
mNIS+7	modified Neuropathy Impairment Score +7
NCI	National Cancer Institut
NIS	Neuropathy Impairment Score
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PND	Polyneuropathy Disability
PT	Bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ODS	Rasch-Built Overall Disability Score
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patisiran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^b	Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Vutrisiran ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Patisiran nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU benennt ausschließlich Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz, da Vutrisiran eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie HELIOS-A herangezogen.

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu Vutrisiran, welche Vutrisiran mit Patisiran vergleicht. Der pU hat diese Studie bereits im Verfahren zu Vutrisiran vorgelegt. Im Zuge dieses Verfahrens wurde die Studie bereits durch das IQWiG in der Dossierbewertung A22-114 und dem dazugehörigen Addendum A23-12 bewertet.

Die Studie HELIOS-A ist eine offene, derzeit laufende RCT mit mehreren Studienphasen. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit hATTR-Amyloidose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130, einem Polyneuropathy Disability (PND) Wert \leq IIIb und einen Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 60 % aufweisen. Eine erfolgte oder innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase anstehende Lebertransplantation war ein Ausschlusskriterium. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation durfte zu Studienbeginn nicht $>$ II sein.

164 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:3 einer Behandlung mit Patisiran oder Vutrisiran randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte 18 Monate lang mit Patisiran intravenös alle 3 Wochen oder Vutrisiran subkutan alle 3 Monate entsprechend der jeweiligen Fachinformationen. Diese Studienphase bildet den Vergleich von der zu bewertenden Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben diese Studienphase bereits beendet oder haben die Studie abgebrochen.

Neben der Behandlung mit der Studienmedikation war, bis auf Medikation, die ursächlich gegen die hATTR-Amyloidose angewendet wird, jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde dokumentiert. Eine patientenindividuelle adäquate Behandlung konnte somit in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

Alle Patientinnen und Patienten befanden sich zu Studienbeginn im Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) Stadium 1 oder 2.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie HELIOS-A als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der mittels Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) und EQ-5D visueller Analogskala (VAS) erhobenen patientenberichteten Endpunkte, der 10-Meter-Gehtest (10-MWT) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) haben ein hohes Verzerrungspotenzial, das aus dem offenen Studiendesign folgt. Dies gilt auch für die Ergebnisse der übergeordneten und spezifischen Endpunkte zu schweren UEs, die in dieser Studie nicht nach detaillierten UE-spezifischen, sondern lediglich nach den übergeordneten Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Kriterien definiert waren.

In den vorliegenden Endpunkten zu UEs ist ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Folglich ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen hoch.

Ergebnisse

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Norfolk QoL-DN)

Symptomatik wurde mit dem Norfolk QoL-DN erfasst. Am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran zeigt sich im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (10-MWT)

Hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit über einer 10 Meter langen Strecke zeigt sich am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran zeigt sich im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei den SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Schwere UEs

Bei den schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Abbruch wegen UEs

Beim Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Herzinsuffizienz (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Patisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran.

Tabelle 3: Patisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA basierend auf der zulassungsbegründenden placebokontrollierten Studie APOLLO einen beträchtlichen Zusatznutzen von Patisiran festgestellt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patisiran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^b	Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Vutrisiran ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Patisiran nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU benennt ausschließlich Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz, da Vutrisiran eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Patisiran (Stand zum 14.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Patisiran (letzte Suche am 12.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Patisiran (letzte Suche am 14.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Patisiran (letzte Suche am 14.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Patisiran (letzte Suche am 18.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
ALN-TTRSC02-002 (HELIOS-A ^d)	nein	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6-9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu Vutrisiran, welche Vutrisiran mit Patisiran vergleicht. Der pU hat diese Studie bereits im Verfahren zu

Vutrisiran vorgelegt [9]. Im Zuge dieses Verfahrens wurde die Studie bereits durch das IQWiG in der Dossierbewertung A22-114 und dem dazugehörigen Addendum A23-12 bewertet [7,8].

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HELIOS-A	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose und einem PND-Wert \leq IIIb	Patisiran (N = 42) Vutrisiran (N = 122)	Screening: 42 Tage Behandlung: 18 Monate randomisierte Behandlungsphase (Patisiran 0,3 mg/kg alle 3 Wochen vs. Vutrisiran 25 mg alle 3 Monate) 42 Monate randomisierte Extensionsphase ^b (Vutrisiran 25 mg alle 3 Monate vs. Vutrisiran 50 mg alle 6 Monate) ^c Beobachtung: bis zu 1 Jahr nach der letzten Gabe von Vutrisiran	57 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Malaysia, Mexico, Niederlande, Portugal, Schweden, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich, Zypern Studienbeginn: 14.02.2019–laufend	primär: Veränderung des mNIS+7 von Vutrisiran im Vergleich zur Placebogruppe der Studie APOLLO ^d sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die randomisierte Extensionsphase ist für diese Nutzenbewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c. Mit Protokoll-Amendment 6 (März 2023) wurden sämtliche Patientinnen und Patienten, die in der Extensionsphase der Behandlung mit Vutrisiran 50 mg alle 6 Monate zugeteilt worden waren, auf Vutrisiran 25 mg alle 3 Monate umgestellt.</p> <p>d. Die APOLLO Studie ist eine RCT, in der Patisiran vs. Placebo über einen Zeitraum von 18 Monaten verglichen wurde. Es wurden Erwachsene mit hATTR-Amyloidose und einem PND-Wert \leq IIIb eingeschlossen.</p> <p>hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; mNIS+7: modified Neurologic Impairment Score +7; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PND: Polyneuropathy Disability; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie	Intervention	Vergleich
HELIOS-A	<p>Patisiran 0,3 mg/kg alle 3 Wochen, i. v.^a</p> <p>Prämedikation vor Patisiran mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)^c ▪ orales Paracetamol (500 mg) ▪ intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) ▪ intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TTR-senkende Behandlung oder Teilnahme an einer Studie mit einer Genterapie für die hATTR-Amyloidose <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Medikamente und Vitamine inklusive Vitamin A ▪ NSAIDs <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inotersen ▪ Tafamidis, Doxycyclin und Tauroursodeoxycholsäure mussten mindestens 14 Tage vor Start der Studienmedikation abgesetzt werden ▪ Diflunisal musste mindestens 3 Tage vor Start der Studienmedikation abgesetzt werden. 	Vutrisiran 25 mg alle 3 Monate, s. c.
<p>a. Die empfohlene Maximaldosis für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg beträgt 30 mg.</p> <p>b. Zusätzliche oder höhere Dosen der Prämedikation waren bei Bedarf erlaubt.</p> <p>c. Nach mindestens 3 Infusionen Patisiran, nach denen keine infusionsabhängigen Reaktionen aufgetreten waren, wurde eine Reduzierung der Kortikosteroid-Dosis empfohlen. Auch bei schlechter Verträglichkeit war eine Reduzierung möglich.</p> <p>H1 / H2: Histamin-Rezeptor vom Typ 1 / 2; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; i. v.: intravenös; NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TTR: Transthyretin</p>		

Die Studie HELIOS-A ist eine offene, derzeit laufende RCT mit mehreren Studienphasen. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit hATTR-Amyloidose eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130, einem Polyneuropathy Disability (PND) Wert \leq IIIb und einen Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 60 % aufweisen. Eine erfolgte oder innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase anstehende Lebertransplantation war ein Ausschlusskriterium. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation durfte zu Studienbeginn nicht $> II$ sein.

164 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:3 einer Behandlung mit Patisiran oder Vutrisiran randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte 18 Monate lang mit Patisiran

intravenös alle 3 Wochen oder Vutrisiran subkutan alle 3 Monate entsprechend der jeweiligen Fachinformationen [10,11]. Diese Studienphase bildet den Vergleich der zu bewertenden Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben diese Studienphase bereits beendet oder haben die Studie abgebrochen.

In die Extensionsphase der Studie gehen 38 Patientinnen und Patienten aus dem Patisiran-Arm und 118 Patientinnen und Patienten aus dem Vutrisiran-Arm ein. Mit der Protokollanpassung vom 14.02.2022 wurde die Extensionsphase von 18 Monaten auf 42 Monate verlängert. Für die Patientinnen und Patienten, die zuvor Patisiran erhalten hatten, erfolgt die erste Gabe von Vutrisiran im Rahmen der Extensionsphase etwa 4 Wochen nach Beendigung der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran. Die erste Gabe von Vutrisiran in der Extensionsphase erfolgt für Patientinnen und Patienten, die bereits zuvor Vutrisiran erhalten hatten, nach etwa 3 Monaten. Die Extensionsphase sowie die sich anschließende 1-jährige Beobachtungsphase der Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da in diesen Phasen nur Vutrisiran verabreicht wurde. Zudem stellt die in der Extensionsphase erfolgte Behandlung mit Vutrisiran (insbesondere das von der Fachinformation abweichende Dosierschema 50 mg Vutrisiran alle 6 Monate) keine sich aus Therapiestandards ergebende Folgetherapie der Patientinnen und Patienten nach der 18-monatigen Behandlungsphase dar [10-12].

Neben der Behandlung mit der Studienmedikation war, bis auf die in Tabelle 7 genannten Ausnahmen, jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde dokumentiert. Eine patientenindividuelle adäquate Behandlung konnte somit in beiden Studienarmen durchgeführt werden. Alle Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 1 Begleitmedikation, darunter am häufigsten Vitamin A (48 % im Patisiran-Arm und 61 % im Vutrisiran-Arm), virale Impfstoffe (hauptsächlich gegen COVID-19) und Antiepileptika.

Datenschnitte waren zu Monat 9 und zum Ende der 18-monatigen Behandlungsphase, zu Monat 9 der Extensionsphase sowie zum Studienende geplant.

Der pU legt Auswertungen zu Monat 9 und zum Ende der 18-monatigen Behandlungsphase vor.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7) des Vutrisiran-Arms der Studie HELIOS-A im Vergleich zum Placeboarm der Studie APOLLO [13]. Die Studie APOLLO ist eine RCT, in der Erwachsene mit hATTR-Amyloidose und einem PND Wert \leq IIIb über einen Zeitraum von 18 Monaten mit Patisiran oder Placebo behandelt wurden. Die Studie APOLLO ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Gabe von Placebo nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Weitere Endpunkte der Studie HELIOS-A waren Morbidität und Nebenwirkungen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patisiran	Vutrisiran
Charakteristikum	N^a = 42	N^a = 122
Kategorie		
HELIOS-A		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (11)	58 (13)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	35 / 65
Abstammung, n (%)		
weiß	29 (69)	86 (70)
asiatisch	8 (19)	21 (17)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (10)	4 (3)
zwei oder mehr Angaben	0 (0)	1 (1)
andere	1 (2)	10 (8)
Region, n (%)		
Nordamerika	8 (19)	27 (22)
Westeuropa	20 (48)	42 (34)
Rest der Welt	14 (33)	53 (43)
NIS ^b , n (%)		
< 50	27 (64)	78 (64)
≥ 50 – < 100	13 (31)	39 (32)
≥ 100	2 (5)	5 (4)
FAP-Stadium, n (%)		
Stadium 1	31 (74)	84 (69)
Stadium 2	11 (26)	38 (31)
PND-Wert, n (%)		
Stadium I	15 (36)	44 (36)
Stadium II	17 (40)	50 (41)
Stadium IIIa	7 (17)	16 (13)
Stadium IIIb	3 (7)	12 (10)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median (Min; Max)	2,4 (0,1; 12,5)	1,9 (0,0; 15,3)
Genotyp, n (%)		
V30M	20 (48)	54 (44)
andere Mutationen	22 (52)	68 (56)
KPS, n (%)		
60	5 (12)	17 (14)
70-80	27 (64)	73 (60)
90-100	10 (24)	32 (26)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Patisiran N ^a = 42	Vutrisiran N ^a = 122
NYHA-Klasse		
keine Herzinsuffizienz	21 (50)	68 (56)
I	5 (12)	11 (9)
II	16 (38)	43 (35)
Therapieabbruch, n (%) ^c	4 (10)	5 (4)
Studienabbruch, n (%) ^c	4 (10)	4 (3)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Mittelwert nicht fehlender Erhebungen zur Screening-Visite 2 und 3 unter Imputation fehlender Komponenten. Dabei wurden fehlende Werte einer der Einzeldomänen (NIS-Weakness, NIS-Reflexes, NIS-Sensation) mit dem im Rahmen der Doppelerhebung erfassten zweiten Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ersetzt. Falls beide erhobenen Werte der Einzeldomäne fehlten, wurde dieser mit dem Durchschnittswert der Patienten ohne fehlende Werte der jeweiligen Einzeldomäne ersetzt (innerhalb der Studiengruppe). Eine Ausnahme war hier die NIS-Weakness: Wenn hier beide Doppelerhebungen zu einem Erhebungszeitpunkt fehlten, wurde der NIS als fehlend gewertet.</p> <p>c. Angabe bezieht sich auf die 18-monatige randomisierte Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran. Die Angabe beinhaltet 3 Todesfälle im Patisiran-Arm und 2 Todesfälle im Vutrisiran-Arm.</p> <p>FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; KPS: Karnofsky Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; NYHA: New York Heart Association; PND: Polyneuropathy Disability; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; V30M: Valin30Methionin; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen der Studie HELIOS-A waren zu Studienbeginn ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 58 Jahre alt, überwiegend weiß (ca. 70 %) und männlich (ca. 65 %). Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte eine Herzinsuffizienz NYHA Klasse I oder II. Alle Patientinnen und Patienten befanden sich im Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) Stadium 1 (ca. 70 %) oder 2 und hatten mehrheitlich einen NIS < 50 (64 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
HELIOS-A	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie in 22 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Mittelamerika, Asien und Australien durchgeführt wurde und die Subgruppenanalyse zum Merkmal Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte. Die Patientencharakteristika Mutationstyp und Alter seien im Einklang mit einer Verteilung, die bei Patientinnen und Patienten in Deutschland zu erwarten wäre.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) Fragebogen
 - Symptomatik, erhoben mit dem 10-Meter-Gehtest (10-MWT)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) (ohne Berücksichtigung der bevorzugten Begriffe [PTs], die „Amyloid“ und „Progression“ enthalten)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (ohne Berücksichtigung der PTs, die „Amyloid“ und „Progression“ enthalten; zur Definition der Schweregrade siehe nachfolgender Text)
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie	Gesamtmortalität	Symptomatik (Norfolk QoL-DN)	Symptomatik (10-MWT)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)
HELIOS-A	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe nachfolgender Text)</p> <p>c. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUEs berücksichtigt.</p> <p>10-MWT:°10-Meter-Gehtest; CTCAE:°Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA:°Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NCI:°National Cancer Institute; Norfolk QoL-DN:°Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; pU:°pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ:°standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC:°Systemorganklasse; SUE:°schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE:°unerwünschtes Ereignis; VAS:°visuelle Analogskala</p>														

Norfolk QoL-DN

Der in der Studie HELIOS-A verwendete Fragebogen Norfolk QOL-DN besteht aus 35 Fragen, die sich auf die Domänen physische Funktion / große Nervenfasern (15 Fragen), Alltagsaktivitäten (5 Fragen), Symptome (8 Fragen), kleine Nervenfasern (4 Fragen) und autonome Funktionen (3 Fragen) verteilen. Die Antworten der Patientinnen und Patienten auf einzelne Fragen werden in Punkte überführt und daraus ein Gesamtwert gebildet, wobei eine geringere Punktezahl eine geringere Symptomatik bedeutet. Der Gesamtwert des Norfolk QoL-DN kann Werte von -4 bis 136 erreichen. Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der

Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen Lebens [14-16]. Der pU ordnet den Fragebogen Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die psychische und soziale Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch den Norfolk QOL-DN jedoch nicht abgebildet [17]. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran [9], legt der pU Auswertungen zu binären Daten vor, in die eine Patientin oder ein Patient bereits mit jeglicher Verbesserung des Gesamtwertes, also Abnahme des Gesamtwertes (< 0 Punkte), als Responder einging, sowie Auswertungen zu stetigen Daten. Da der pU erneut keine Auswertungen zu einem Responsekriterium mit 15 % der Skalenspannweite vorlegt, wird die Auswertung zu stetigen Daten (Gesamtwert des Norfolk QoL-DN) herangezogen. Wie bereits in der Dossierbewertung zu Vutrisiran beschrieben, wäre zudem die alleinige Betrachtung der Verbesserung bei einer progredienten Erkrankung wie der hATTR-Amyloidose nicht sachgerecht.

10-MWT

Der 10-MWT erfasst die Gehgeschwindigkeit über eine 10 Meter lange Strecke. Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran legt der pU neben der Auswertung zu stetigen Daten eine Analyse von binären Daten vor, in der Patientinnen und Patienten mit jeglicher Verbesserung, also Zunahme der Gehgeschwindigkeit (> 0 m/s), als Responder gewertet wurden. Wie bereits in der Dossierbewertung zu Vutrisiran beschrieben, ist dieses Kriterium zur Abbildung einer Verbesserung in patientenrelevantem Umfang nicht geeignet. Da die hATTR-Amyloidose eine progrediente Erkrankung ist, wäre die alleinige Betrachtung der Verbesserung zudem nicht sachgerecht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher die Auswertung zu stetigen Daten herangezogen.

Während der 18-monatigen Behandlungsphase erfolgte die Erhebung wie geplant lediglich zu 3 Zeitpunkten (Studienbeginn, Monat 9 und Monat 18). Jeder Erhebungszeitpunkt beinhaltete die Messung der Gehgeschwindigkeit über eine 10 Meter lange Strecke an 2 Tagen im Abstand von 24 Stunden bis 7 Tagen. Konnte die Distanz nicht bewältigt werden, betrug der Wert 0. Aus den beiden Werten wurde der Mittelwert gebildet. Falls zu dem Erhebungszeitpunkt nur eine Messung vorlag, ging diese in die Auswertung ein.

EQ-5D VAS

Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran, legt der pU neben der Auswertung zu stetigen Daten erneut eine Analyse zu binären Daten vor. In dieser Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte als Responder gewertet. Obwohl hier ein geeignetes Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vorliegt, wäre im vorliegenden Anwendungsgebiet die alleinige Betrachtung der Verbesserung nicht sachgerecht, da es sich

bei der hATTR-Amyloidose um eine progrediente Erkrankung handelt. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung erneut die Auswertung zu stetigen Daten herangezogen.

Vorgehen des pU bei Auswertungen zu stetigen Daten

Während der 18-monatigen Behandlungsphase erfolgte die Erhebung wie geplant lediglich zu 3 Zeitpunkten (Studienbeginn, Monat 9 und Monat 18). Der pU wählt als Auswertung zu stetigen Daten ein Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM). Es wird davon ausgegangen, dass alle erhobenen Daten zur Parameterschätzung verwendet wurden. Der pU gibt für die Effektschätzung einen Unterschied von Studienbeginn zum Zeitpunkt Monat 18 an.

Weitere vom pU vorgelegte Endpunkte zur Morbidität

Hospitalisierungen

Der pU legt Auswertungen zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse vor. Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse kann grundsätzlich eine geeignete Operationalisierung für schwere kardiovaskuläre Symptomatik darstellen. Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran liegen keine weiteren Angaben zur Operationalisierung und zu den zugrundeliegenden Ereignissen vor. Daher werden die Auswertungen zur Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse erneut nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache wird ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B).

mNIS+7 und NIS

Der pU legt Auswertungen zur Änderung des mNIS+7- und NIS-Wertes vor. Beide Instrumente basieren auf der Einschätzung der Ärztin oder des Arztes und werden zur Erfassung von sensomotorischen Fähigkeiten und Empfindungsverlust genutzt. Dabei werden Parameter erfasst, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden (z. B. Reizweiterleitungstests). Endpunkte aus der Erhebung mittels mNIS+7 und NIS werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse werden jedoch im Anhang ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B).

FAP und PND-Wert

Der pU legt Auswertungen zur Änderung des FAP-Stadiums und des PND-Wertes vor. FAP-Stadium (Stadium 0: asymptomatisch; Stadium 1: ohne Hilfsmittel gehfähig, Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert; Stadium 2: mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen, Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik; Stadium 3: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit, generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik in allen Gliedmaßen) und PND-Wert (I: sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität;

II: Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen; IIIa: Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich; IIIb: Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich; IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit) werden von der Ärztin oder dem Arzt bewertet und sollen die Mobilität der Patientinnen und Patienten abbilden.

FAP-Stadium und PND-Wert wurden am Tag der Visite zu Studienbeginn, Monat 9 und Monat 18 von der Ärztin oder dem Arzt erfasst. Ein Wechsel in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. in einen niedrigeren PND-Wert wurde als Verbesserung gewertet, ein Wechsel in ein höheres FAP-Stadium bzw. in einen höheren PND-Wert als Verschlechterung und ein gleichbleibendes FAP-Stadium bzw. ein gleichbleibender PND-Wert als Stabilisierung. Dabei macht der pU weiterhin nicht deutlich, ob die PND-Werte IIIa und IIIb in diesen Auswertungen separat gewertet wurden. Die Veränderung des FAP-Stadiums und des PND-Wertes werden in der vorliegenden Nutzenbewertung erneut nicht herangezogen. Die Bedeutung eines Wechsels kann patientenindividuell und abhängig vom Ausgangswert unterschiedlich groß sein. Es besteht zudem insbesondere bei den niedrigen FAP-Stadien und PND-Werten eine Unsicherheit, ob die Beurteilung der Mobilität durch die Ärztin oder den Arzt bei der Visite die Mobilität der Patientin oder des Patienten im Alltag hinreichend sicher widerspiegelt. Mit dem Norfolk QoL-DN liegen Auswertungen eines Fragebogens vor, der Morbidität in dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfassender und patientenberichtet abbildet. Die vom pU im Dossier vorgelegten Informationen zu FAP-Stadien und PND-Werten werden im Anhang ohne Effektschätzer ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B).

Rasch-Built Overall Disability Score (R-ODS)

Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran legt der pU keine Daten vor, die zeigen, dass der R-ODS im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie validiert ist. Der R-ODS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse des R-ODS werden im Anhang ergänzend dargestellt (siehe I Anhang B).

Nebenwirkungen

In die vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen gingen Ereignisse ein, die bis zum Ende der 18-monatigen Behandlungsphase plus bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran bzw. plus bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran aufgetreten waren. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A bilden die dargestellten Ergebnisse dieser Endpunkte in beiden Behandlungsarmen eine Beobachtungsdauer von 84 Wochen ab.

Der pU legt für die Endpunkte schwere UEs und SUEs Analysen vor, bei denen PTs, die den Begriff „Amyloid“ oder „Progression“ enthalten, ausgeschlossen wurden. Diese Analyse wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Jedoch führte der Ausschluss dieser Begriffe lediglich vereinzelt zum Ausschluss von Ereignissen und hatte keine Auswirkung auf die Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Vergleich zu der Analyse ohne

Ausschluss dieser PTs. Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik der Grunderkrankung hATTR-Amyloidose [12] bleibt unklar, inwieweit die aufgetretenen Ereignisse Nebenwirkungen oder die Progression oder Symptomatik der Grunderkrankung abbilden. Dies wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe I 4.2).

Schwere UEs

Die Bewertung der Schweregrade der UEs erfolgte gemäß Studienprotokoll nach den folgenden Kriterien:

- mild: asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt
- moderat: minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten wichtigen alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, Benutzung eines Telefons, Verwaltung von Geld)
- schwer: schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse

Diese Definition entspricht wörtlich der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grade [18]. Dabei deckt die im Studienprotokoll vorliegende Definition eines schweren UEs die NCI CTCAE-Grade 3, 4, und 5 ab. In der Case Report Form (CRF) der Studie war jedoch die Definition der Schweregrade nicht erneut aufgeführt. Außerdem wurde in der Studie nicht das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs, verwendet. Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad sollte das Ereignis als schwer imputiert werden. Da jedoch keine fehlenden Werte zum Schweregrad vorlagen, betraf dies kein Ereignis. Die Ergebnisse für schwere UEs sind des Weiteren zwar im Hinblick auf die statistische Signifikanz konsistent mit den Ergebnissen für SUEs, zeigen jedoch ein deutlich abweichendes Ausmaß (siehe Abschnitt I 4.3). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu schweren UEs herangezogen. Das Ausmaß wird jedoch, wie bereits in der Dossierbewertung zu Vutrisiran, als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

In der Studie HELIOS-A waren keine spezifischen UEs prädefiniert, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden und dabei in beiden Studienarmen erhoben werden

konnten. Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie HELIOS-A unter dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ erfasst. Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe jedoch nur im Interventionsarm Ereignisse in diesem PT erfasst werden. Es liegen keine verwertbaren (vergleichenden) Daten für die Nutzenbewertung vor.

Um ein vollständiges Bild über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu erhalten, wäre grundsätzlich eine aggregierte Analyse dafür spezifizierter UEs (z. B. mittels einer präspezifizierten PT-Liste) wünschenswert, in die entsprechende PTs für beide Behandlungsgruppen unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion eingehen.

Wie bereits beschrieben, wurde eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion in der Studie HELIOS-A unter dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ erfasst, welches nicht im Vergleichsarm erhoben werden konnte. Ereignisse, die diesem PT zugrunde lagen, gingen nicht in die primär in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu Systemorganklassen (SOC) und PT ein. Eine Bewertung des Schweregrades dieser Ereignisse war auch nicht vorgesehen. Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten, ist es erforderlich alle symptomatischen UEs (z. B. Rückenschmerzen, unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) im Rahmen der UE-Auswertung zu betrachten. Dazu müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. PT „Rückenschmerzen“) in die UE-Auswertungen einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [19]). So ist es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral bzw. subkutan und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Die zugrunde liegenden Ereignisse des PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurden jedoch im CRF dokumentiert. Der pU legt im Anhang zu Modul 4 A eine post hoc durchgeführte Analyse vor, in der die zugrunde liegenden SOC und PT ausgewertet wurden. Diese Analyse wurde vom pU bereits im Stellungnahmeverfahren zu Vutrisiran vorgelegt und vom IQWiG im Rahmen des Addendums A23-12 bewertet [8,9]. Diese Analyse wird ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die übergeordneten UE Endpunkte (z. B. SUEs) hat das keine relevanten Auswirkungen, da es keinen Unterschied macht ob eine Patientin oder ein Patient mit dem Ereignis Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion oder mit einem zugrundeliegenden Ereignis in die Auswertung eingeht.

Der pU ordnet das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ erneut nicht der primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, sondern der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zu, ohne dies in Modul 4 A zu begründen. In der

mündlichen Anhörung zu Vutrisiran gab der pU als Begründung an, dass diese Infusionsreaktionen durch Reaktionen des Immunsystems getriggert würden [20]. Damit weicht der pU bei diesem PT erneut von der Medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Systematik ab. Dies ist aber ohne weitere Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – , direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

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

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der mittels Norfolk QoL-DN und EQ-5D VAS erhobenen patientenberichteten Endpunkte, der 10-MWT sowie Abbruch wegen UEs haben ein hohes Verzerrungspotenzial, das aus dem offenen Studiendesign folgt. Dies gilt auch für die Ergebnisse der übergeordneten und spezifischen Endpunkte zu schweren UEs, die in dieser Studie nicht nach detaillierten UE-spezifischen, sondern lediglich nach den übergeordneten CTCAE-Kriterien definiert waren.

In den vorliegenden Endpunkten zu UEs ist ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Folglich ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen hoch.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Patisiran mit Vutrisiran bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran		Vutrisiran		Patisiran vs. Vutrisiran RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
HELIOS-A					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	42	3 (7,1)	122	2 (1,6)	4,36 [0,75; 25,19] ^c ; 0,078
Nebenwirkungen^{b, d}					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	42	41 (97,6)	122	119 (97,5)	entfällt
SUEs ^e	42	18 (42,9)	122	32 (26,2)	1,63 [1,03; 2,59]; 0,045
schwere UEs ^{e, f}	42	16 (38,1)	122	19 (15,6)	2,45 [1,39; 4,30]; 0,002
Abbruch wegen UEs	42	3 (7,1)	122	3 (2,5)	2,91 [0,61; 13,84]; 0,174
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			Auswertung nicht geeignet ^g		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE ^{f, h})	42	3 (7,1)	122	1 (0,8)	8,71 [0,93; 81,52]; 0,031 ⁱ
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	42	8 (19,0)	122	9 (7,4)	2,58 [1,07; 6,26]; 0,034
Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	42	5 (11,9)	122	4 (3,3)	3,63 [1,02; 12,89]; 0,036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE) ^j	42	3 (7,1)	122	1 (0,8)	8,71 [0,93; 81,52]; 0,031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) ^k	42	4 (9,5)	122	1 (0,8)	11,62 [1,34; 101,06]; 0,008

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran		Vutrisiran		Patisiran vs. Vutrisiran RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [21])</p> <p>b. während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84)</p> <p>c. Effekt und KI: eigene Berechnung</p> <p>d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>e. Ereignisse, deren PT den Begriff Amyloid oder Progression enthalten, sollten nicht berücksichtigt werden.</p> <p>f. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>h. Enthaltene PTs sind „Sturz“, „Knöchelfraktur“ und „Fraktur des Fußes“. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>i. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>j. Enthaltene PTs sind „Obstipation“ und Lippenödem“.</p> <p>k. Enthaltene PTs sind „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran			Vutrisiran			Patisiran vs. Vutrisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
HELIOS-A							
Morbidity							
Symptomatik							
Norfolk QoL-DN Gesamtwert ^d	38	47,3 (29,9)	3,6 (2,9)	113	47,1 (26,3)	0,9 (1,7)	2,7 [-3,7; 9,2]; 0,401
ergänzend dargestellt:							
physische Funktionen / große Nervenfasern	38	23,0 (14,9)	2,1 (1,6)	113	23,1 (13,8)	-0,3 (0,9)	2,4 [-1,1; 5,9]
Alltags- aktivitäten	38	5,0 (5,6)	0,5 (0,6)	113	5,7 (5,7)	1,2 (0,4)	-0,7 [-2,0; 0,7]
Symptome	38	11,2 (7,3)	0,4 (0,8)	112	11,0 (6,1)	-0,4 (0,5)	0,7 [-1,0; 2,5]
kleine Nervenfasern	38	5,1 (4,5)	0,8 (0,5)	113	4,6 (4,2)	0,9 (0,3)	0,0 [-1,1; 1,1]
autonome Funktionen	38	3,0 (2,8)	-0,2 (0,3)	113	2,7 (2,9)	-0,5 (0,2)	0,3 [-0,4; 0,9]
10-MWT [m/s]	38	1,01 (0,40)	-0,07 (0,04)	113	1,01 (0,39)	-0,03 (0,03)	-0,04 [-0,14; 0,06]; 0,441
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^e	37	63,0 (16,1)	-5,3 (2,3)	112	64,5 (18,5)	-0,5 (1,3)	-4,8 [-9,9; 0,3]; 0,067
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ^f							
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 41 bis 42 Personen im Interventionsarm und 120 bis 122 Personen im Kontrollarm</p> <p>b. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Visite, Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite -4 bis 136). Negative Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100). Positive Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>f. Der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt I 4.1).</p>							

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie	Patisiran			Vutrisiran			Patisiran vs. Vutrisiran
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
10-MWT: 10-Meter-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life- Diabetic Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Symptomatik (Norfolk QoL-DN)

Symptomatik wurde mit dem Norfolk QoL-DN erfasst. Am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran zeigt sich im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (10-MWT)

Hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit über einer 10 Meter langen Strecke zeigt sich am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erfasst. Am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran oder Vutrisiran zeigt sich im Vergleich zum Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei den SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Schwere UEs

Bei den schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Abbruch wegen UEs

Beim Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Herzinsuffizienz (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und

Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)

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

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. Weiblich)
- FAP (1 vs. 2)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Wie bereits im Verfahren zu Vutrisiran erfolgte für die binären Daten die Interaktionstestung des p_U per logistischer Regression mit Firth-Korrektur, bezog sich also auf das Odds Ratio (OR), nicht auf das relative Risiko (RR). Deshalb wurden anhand der unkorrigierten RRs eigene Interaktionstests berechnet, und zwar für Situationen, in denen die Interaktions- p -Werte aus der logistischen Regression des p_U unter 0,3 lagen. Das betraf die übergeordneten Endpunkte zu SUEs und zu schweren UEs jeweils mit dem Merkmal Geschlecht.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran vs. Vutrisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	7,1 % vs. 1,6 % RR: 4,36 [0,75; 25,19] p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (Norfolk QoL-DN ^c)	3,6 vs. 0,9 LS MD: 2,7 [-3,7; 9,2] p = 0,401	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (10-MWT [m/s])	-0,07 vs. -0,03 LS MD -0,04 [-0,14; 0,06] p = 0,441	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^d)	-5,3 vs. -0,5 LS MD -4,8 [-9,9; 0,3] p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben ^e		
Nebenwirkungen^f		
SUEs	42,9 % vs. 26,2 % RR: 1,63 [1,03; 2,59] RR: 0,61 [0,39; 0,97] ^g p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	38,1 % vs. 15,6 % RR: 2,45 [1,39; 4,30] RR: 0,41 [0,23; 0,72] ^g p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UEs	7,1 % vs. 2,5 % RR: 2,91 [0,61; 13,84] p = 0,174	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UEs)	7,1 % vs. 0,8 % RR: 8,71 [0,93; 81,52] RR: 0,12 [0,01; 1,07] ^g p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran vs. Vutrisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	19,0 % vs. 7,4 % RR: 2,58 [1,07; 6,26] RR: 0,39 [0,16; 0,94] ^g p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	11,9 % vs. 3,3 % RR: 3,63 [1,02; 12,89] RR: 0,28 [0,08; 0,98] ^g p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)	7,1 % vs. 0,8 % RR: 8,71 [0,93; 81,52] RR: 0,11 [0,01; 1,07] ^g p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ⁱ
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	9,5 % vs. 0,8 % RR: 11,62 [1,34; 101,06] RR: 0,09 [0,01; 0,749] ^g p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^j
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten geringere Symptomatik (Skalenspannweite -4 bis 136). Negative Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100). Positive Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu</p> <p>f. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, die dem Endpunkt zugrundeliegenden Ereignisse sind jedoch über die spezifischen UEs erfasst.</p> <p>i. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>j. siehe Abschnitt I 4.3</p>		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Patisiran vs. Vutrisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
10-MWT: 10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; Klo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; Klu: untere Grenze des Konfidenzintervalls; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NCI: National Cancer Institute; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran

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

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

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

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Patisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen der Studie HELIOS-A ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA basierend auf der zulassungsbegründenden placebokontrollierten Studie APOLLO einen beträchtlichen Zusatznutzen von Patisiran festgestellt.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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) [unveröffentlicht]. 2022.
3. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) [online]. 2023 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759379>.
4. 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) [online]. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002098-23.
5. CMIC. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080224769>.
6. Adams D, Tournev IL, Taylor MS et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; 30(1): 1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-114_vutrisiran_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Addendum zum Projekt A22-114 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-12_vutrisiran_addendum-zum-projekt-a22-114_v1-0.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/892/>.
10. Alnylam Germany. Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Alnylam Germany. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie* 2020; 3(5): 369-383.
13. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.
14. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(3): 497-508. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.497>.
15. 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. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1075-1086. <https://doi.org/10.1177/193229680800200616>.
16. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19(2): 104-114. <https://doi.org/10.1111/jns5.12059>.
17. Smith SC, Lamping DL, Maclaine GD. Measuring health-related quality of life in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(3): 261-270. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.11.013>.
18. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vutrisiran: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-892/2023-02-20_Wortprotokoll_Vutrisiran_D-877.pdf.
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Patisiran

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(patisiran OR ALN-TTR02) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
patisiran* OR ALN-TTR02 OR ALNTTR02 OR (ALN TTR02)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
patisiran OR ALN-TTR02 OR ALNTTR02 OR ALN TTR02

I Anhang B Ergebnisse zu ergänzend dargestellten Endpunkten

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse zu den ergänzend dargestellten Endpunkten Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache (Tabelle 17), mNIS+7 und NIS (Tabelle 18), FAP und PND (Tabelle 19) sowie R-ODS (Tabelle 20) dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie Endpunkt	Patisiran		Vutrisiran		Patisiran vs. Vutrisiran
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
HELIOS-A					
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache ^b	42	17 (40,5)	122	31 (25,4)	1,59 [0,99; 2,57]; 0,067
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Zitat]) b. während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 18: Ergebnisse zu mNIS+7 und NIS – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie Endpunkt	Patisiran			Vutrisiran			Patisiran vs. Vutrisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
HELIOS-A							
mNIS+7 Gesamtwert ^d	36	57,7 (33,7)	1,4 (2,8)	115	60,6 (36,0)	0,7 (1,6)	0,77 [-5,44; 6,98]; 0,808
NIS Gesamtwert ^e	36	43,1 (28,2)	2,3 (2,2)	115	43,0 (28,6)	2,7 (1,3)	-0,42 [-5,47; 4,64]; 0,871
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 122 Personen im Interventionsarm und 42 Personen im Kontrollarm</p> <p>b. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Visite, Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 304). Negative Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 244). Negative Effekte (Patisiran vs. Vutrisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Tabelle 19: Ergebnisse zum FAP und PND – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

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

Tabelle 20: Ergebnisse zum R-ODS– RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

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

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Patisiran N = 42	Vutrisiran N = 122
HELIOS-A		
Gesamtrate UEs	41 (97,6)	119 (97,5)
Herzerkrankungen	11 (26,2)	37 (30,3)
Augenerkrankungen	10 (23,8)	35 (28,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (47,6)	49 (40,2)
Abdominalschmerz	1 (2,4)	11 (9,0)
Diarrhö	7 (16,7)	17 (13,9)
Übelkeit	5 (11,9)	12 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (33,3)	48 (39,3)
Ödem peripher	4 (9,5)	16 (13,1)
Erkrankungen des Immunsystems	10 (23,8)	3 (2,5)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	10 (23,8)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (59,5)	67 (54,9)
Harnwegsinfektion	8 (19,0)	16 (13,1)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Patisiran N = 42	Vutrisiran N = 122
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (38,1)	54 (44,3)
Sturz	6 (14,3)	22 (18,0)
Untersuchungen	9 (21,4)	25 (20,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (14,3)	15 (12,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (40,5)	56 (45,9)
Rückenschmerzen	6 (14,3)	6 (4,9)
Arthralgie	4 (9,5)	13 (10,7)
Schmerz in einer Extremität	4 (9,5)	18 (14,8)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (42,9)	54 (44,3)
Schwindelgefühl	1 (2,4)	13 (10,7)
Kopfschmerzen	6 (14,3)	11 (9,0)
Synkope	1 (2,4)	12 (9,8)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (9,5)	20 (16,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (21,4)	17 (13,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (2,4)	12 (9,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (16,7)	29 (23,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (33,3)	39 (32,0)
Gefäßerkrankungen	12 (28,6)	18 (14,8)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84); Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

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

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Patisiran N = 42	Vutrisiran N = 122
HELIOS-A		
Gesamtrate schwere UEs	16 (38,1)	19 (15,6)
Herzerkrankungen	3 (7,1)	7 (5,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (7,1)	3 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (16,7)	5 (4,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7,1)	1 (0,8)
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84); Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institut; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Patisiran vs. Vutrisiran

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Patisiran N = 42	Vutrisiran N = 122
HELIOS-A		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	3 (7,1)	3 (2,5)
Herzerkrankungen	1 (2,4)	1 (0,8)
Arrhythmie	1 (2,4)	0 (0)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,4)	1 (0,8)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (2,4)	1 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,4)	0 (0)
Nierenversagen	1 (2,4)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Verschluss der Arteria iliaca	0 (0)	1 (0,8)
<p>a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen; während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84); Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Dosierung basiert auf dem aktuellen Körpergewicht. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg.

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

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

Erforderliche Prämedikation

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

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

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

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

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

Versäumte Dosis

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > 1 x ULN oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] ≥ 30 bis < 90 mL/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht

untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht verwendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Onpattro ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Onpattro muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.*
- Es ist ein Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2-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 gewebeschädigende Substanzen zu behandeln.*
- Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, auch nach der Infusion beobachtet werden.*
- Nach Abschluss der Infusion sollte das intravenöse Verabreichungsset mit Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9 %) gespült werden, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht wurde.*

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

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusions-bedingte Reaktionen (IRR)

Bei mit Onpattro behandelten Patienten wurden IRRs beobachtet. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer IRR trat die erste IRR innerhalb der ersten zwei Infusionen auf. In klinischen Studien waren die häufigsten Symptome (bei ≥ 2 % der Patienten berichtet) von IRRs Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Die IRRs beinhalten möglicherweise auch Hypotonie und Synkopen.

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

der Infusion sowie die Einleitung einer medizinischen Behandlung (z. B. Kortikosteroide oder sonstige symptomatische Behandlung), wie klinisch angezeigt, erwogen werden. Wenn die Infusion unterbrochen wird, kann die Wiederaufnahme bei einer langsameren Infusionsrate erwogen werden, nachdem die Symptome abgeklungen sind. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen IRR ist die Infusion abubrechen.

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

Vitamin-A-Mangel

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

Patienten, die Onpattro erhalten, sollten eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2.500 IE pro Tag erhalten, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome

entwickelt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder -perforation.

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Onpattro bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen

unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel, darf Onpattro während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Patisiran aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A- und des TSH-Spiegels (thyroidstimulierendes Hormon) erfolgen. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte der Fetus engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Onpattro eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Onpattro in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene bzw. den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass geringe Mengen der Lipidkomponenten DLin-MC3-DMA und PEG2000-C-DMG in die Milch übergehen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Onpattro verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Onpattro zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Weitere Informationen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TTR	Transthyretin

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Laut Fachinformation wird Patisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Zum therapeutischen Bedarf führt der pU aus, dass neben Vutrisiran Patisiran das einzige Arzneimittel sei, das ein Fortschreiten der hATTR-Amyloidose wirksam unterbinden und die polyneuropathische Symptomatik und Lebensqualität bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten stabilisieren oder sogar verbessern könne. Insbesondere gegenüber Tafamidis, das nur für hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1 zugelassen sei, und Inotersen, welches eine Reihe von Kontraindikationen aufweise, stelle Patisiran ebenso wie Vutrisiran eine bedeutsame Therapieoption dar.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Für die Herleitung der Zielpopulation verweist der pU auf die Berechnungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Festlegung der Zielpopulation im Rahmen der Beschlussfassungen zu den Wirkstoffen Inotersen und Patisiran für dasselbe Anwendungsgebiet [2-5], die im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zu Vutrisiran bestätigt wurden [6].

In diesen wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer Routinedatenanalyse des Spitzenverbandes der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Die Herleitung der Zielpopulation in diesem Verfahren erfolgt analog in 3 Schritten, welche in nachfolgender Tabelle 1 dargestellt sind:

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) in der GKV-Population im Jahr 2017	673
2	Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2022 (Faktor 1,019)	686 ^a
3	Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 in der GKV-Population im Jahr 2022 (75 % Polyneuropathie unter hATTR-Neuropathien und davon 70 % Stadien 1 und 2)	360
a Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU		
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Ausgangspunkt Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017

Nach einleitender Darstellung der Befundlage zu der mit hoher Unsicherheit behafteten Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu den Wirkstoffen Patisiran und Inotersen aus dem Jahr 2019 [4,5], bei welchen im Rahmen einer Routinedatenanalyse des GKV-Spitzenverbandes die Prävalenz der Erkrankung abgeschätzt wurde. Hierzu wurde die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten ermittelt, die mindestens eine gesicherte stationäre oder ambulante Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufwiesen.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten größtenteils an einer hATTR-Amyloidose erkrankt sind. Diese Analyse ermittelt 673 Patientinnen und Patienten in der GKV mit der ICD-10-Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose).

Schritt 2: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2022

Die aus dem Jahr 2017 stammende Anzahl gesetzlich Versicherter mit einem ICD-10-Diagnosecode E85.1 wird vom pU durch Multiplikation mit einer Verhältniszahl der aktuellen zur damaligen Versichertenanzahl in der GKV auf den aktuelleren Stand des Jahres 2022 angepasst. Das Verhältnis der 73 629 888 gesetzlich Versicherten im Jahr 2022 [7] zu den gesetzlich Versicherten im Jahr 2017 (72 228 741) [8] ergibt einen Faktor von ca. 1,019. Auf Basis der Angaben des pU ergeben sich 686 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 3: Festlegung der Anteile an Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie Stadium 1 und 2 in der GKV im Jahr 2022

Der G-BA nutzt eine Studie von Hund et al. [9], die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose aus Behandlungszentren in Deutschland und Österreich auswertet, zur

näheren Eingrenzung der Zielpopulation. Zunächst wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Transthyretin-Mutation (TTR) und Polyneuropathien auf 75 % der 686 Patientinnen und Patienten geschätzt. Davon entfallen weitere 70 % der verbliebenen Patientinnen und Patienten laut Studie auf die Polyneuropathiestadien 1 und 2. Hieraus ergibt sich eine Gesamtzahl von ca. 360 Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 für das Jahr 2022.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Anlehnung des pU an das Vorgehen des G-BA zur Zielpopulationsherleitung bei Präparaten im gleichen Anwendungsgebiet ist sachlich nachvollziehbar. Die Angaben im Beschluss zu Inotersen, Patisiran und Vutrisiran [2-6] sind rechnerisch nachvollziehbar, aber wie sowohl vom G-BA als auch vom pU explizit erwähnt, mit Unsicherheit behaftet.

Grundsätzlich ist vor dem Hintergrund eines zugrunde liegenden Datenstandes aus dem Jahr 2017 auch im Abgleich mit vorherigen Verfahren im ähnlichen Anwendungsgebiet [10,11] darauf hinzuweisen, dass u. a. aufgrund der neuen Therapieoptionen in den letzten Jahren und der damit verbundenen Bekanntheit im klinischen Alltag die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auch höher liegen könnte. Dieser Aspekt wird vom pU ebenfalls angesprochen. Einen Hinweis hierauf gibt beispielsweise eine Studie von Skrahina et al. 2021 [12], welche mittels genetischer Analyse bei Patientinnen und Patienten u. a. mit Polyneuropathie die Anzahl TTR-positiver Personen bestimmt.

Zu Schritt 1: Ausgangspunkt Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017

Der G-BA führt in seinen Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zu Inotersen und Patisiran [4,5] aus, dass die herangezogene Routinedatenanalyse des Jahres 2017 mit Unsicherheiten behaftet ist. Denkbare Gründe für diese Unsicherheiten sind ein möglicher, wenn auch unwahrscheinlicher Einschluss minderjähriger Patientinnen und Patienten in den Diagnosen sowie die Absicherung der Diagnosestellung durch entsprechende Diagnosecodierungen in mindestens 2 unterschiedlichen Quartalen. Auch wäre eine anteilige Zurechnung weiterer Diagnosen aus der Diagnosekategorie E85 für die Zielpopulation denkbar (etwa durch anteilige Zurechnung der Diagnose E85.2 [heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet]).

Zu Schritt 3: Festlegung der Anteile an Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie Stadium 1 und 2

Bei den vom G-BA genutzten Anteilswerten aus der Publikation von Hund et al. [4,5,9] ist unklar, ob diese noch aktuell sind. Auch sind diese mit Unsicherheiten behaftet, da einerseits unklar bleibt, ob weitere Patientinnen und Patienten mit nicht näher zuordenbaren Krankheitsausprägungen, zum Anteilswert mit polyneuropathischer Ausprägung hinzuzurechnen sind und andererseits ein nicht quantifiziertes Ausmaß an Doppelerfassungen

durch Mehrfachuntersuchungen vorliegt. Ebenso ist nicht sichergestellt, dass alle Patientinnen und Patienten mit ATTR-Amyloidose erfasst sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung wesentlich von der Entwicklung des Bevölkerungsstandes in Deutschland sowie der Diagnoseprävalenz abhängt.

Da eine wesentliche Veränderung der Gesamtbevölkerung nicht zu erwarten und vor dem Hintergrund von Unsicherheiten bezüglich der Angaben zur Diagnoseprävalenz zudem vernachlässigbar sei und keine Angaben zur Diagnoseprävalenz identifiziert werden konnten, könne, so der pU, keine valide Aussage darüber getroffen werden, ob und wie sich in den kommenden 5 Jahren die Prävalenz der hATTR-Amyloidose verändere. Der pU geht aber davon aus, dass aufgrund verbesserter Diagnostik, neuer Therapieoptionen und damit gesteigertem Bewusstsein um das Krankheitsbild die Prävalenz der hATTR-Amyloidose ansteigen werde.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Patisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	ca. 360	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation und die Identifizierung unentdeckter hATTR-Amyloidosen eine höhere Anzahl in der Zielpopulation ergeben kann.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder
- Vutrisiran

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Der pU gibt die Anzahl der jährlichen Behandlungstage für Patisiran mit 17,4 Tagen, für Vutrisiran mit 4 Tagen und für Tafamidis mit 365 Tagen gemäß der jeweiligen Fachinformation [1,13,14] korrekt an.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Patisiran richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten [1]. Der Verbrauch von Vutrisiran und Tafamidis erfolgt laut der Fachinformationen alters- und gewichtsunabhängig [13,14].

Für die gewichtsabhängige Dosierung von Patisiran errechnet der pU auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [15] einen jährlichen Verbrauch von 401,94 mg Patisiran bzw. 52,2 Durchstechflaschen à 10 mg. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar, welchen zufolge das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg liegt [16]. Dies führt zu einem höheren Bedarf an Patisiran in Höhe von 405,59 mg pro Jahr, hat aber aufgrund des Verwurfs keine Auswirkungen auf die benötigte Anzahl an Durchstechflaschen und damit der Arzneimittelkosten von Patisiran gegenüber der alten Gewichtsangabe.

Vutrisiran wird mit einer empfohlenen Dosis von 25 mg alle 3 Monate mittels subkutaner Injektion verabreicht. Der pU errechnet hier einen jährlichen Verbrauch von 4 Packungen bzw. 100 mg. Für Tafamidis berechnet der pU einen jährlichen Verbrauch von 7300 mg bzw. 365 Weichkapseln mit je 20 mg. Dies entspricht 12,17 Packungen mit je 30 Weichkapseln.

Der vom pU errechnete Verbrauch sowie das Vorgehen zur Berechnung des Verbrauchs ist für Patisiran und die beiden Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Patisiran sowie den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Kosten für die Zusatzmedikation bei Patisiran an. Dies sind eine erforderliche Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent), einem H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) und einem H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent) als intravenöse Applikationen sowie die orale Gabe von Paracetamol (500 mg). Dies stimmt mit der Fachinformation [1] überein.

Das intravenöse Kortikosteroid mit 5 mg Wirkstärke wird vom pU mit 2,9840 € pro Anwendung (1,49 € pro Ampulle) angesetzt. Paracetamol wird mit 0,1575 € pro Anwendung angegeben. Der H1-Blocker liegt laut pU bei 6,47 € pro Anwendung. Der pU gibt Dimetinden an, wobei er von einer Dosierung von 1 ml/kg Körpergewicht ausgeht. Dies ist plausibel. Der H2-Blocker wird vom pU mit 3,48 € pro Anwendung angesetzt. Das in der Fachinformation [1] angegebene Arzneimittel Ranitidin ist aktuell – Lauer-Taxe Stand 01.01.2024 – nicht verkehrsfähig. Der pU gibt Cimetidin an, wobei er eine Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht veranschlagt. Dies ist plausibel. Damit können die vom pU angesetzten Kosten für die Prämedikation zu Patisiran überwiegend nachvollzogen werden.

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) für die Verabreichung einer Infusion, die bei der intravenösen Gabe von Patisiran anfallen.

Für Vutrisiran und Tafamidis setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Für Patisiran ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 416 714,57 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 416 486,57 € und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch begleitende Prämedikation in Höhe von 228 €. Für Patisiran fallen weiterhin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß EBM für die Verabreichung einer Infusion an, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU ermittelt für Vutrisiran Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 481 013,20 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Tafamidis errechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 143 611,93 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Insgesamt sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten auf Grundlage der kontinuierlichen Behandlungsdauer plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Patisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	416 486,57	228	0	416 714,57	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind für die vom pU veranschlagten Prämedikation überwiegend nachvollziehbar. Weitere notwendige Leistungen gemäß EBM für eine Infusion werden vom pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Vutrisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	481 013,20	0	0	481 013,20	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Tafamidis		143 611,93	0	0	143 611,93	
a. Angaben des pU EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt als einzige Kontraindikation eine starke Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der anderen genannten sonstigen Bestandteile [1]. Ebenso führt er aus, dass in der pivotalen Studie 93 % der Patientinnen und Patienten aus der Patisirangruppe die Behandlung in der Studienphase abschlossen [1] und daher mit keinem relevanten Anteil an Therapieabbrüchen zu rechnen sei. Derzeit ließe sich jedoch keine valide Abschätzung der Versorgungsanteile insbesondere im Hinblick auf deren zukünftige Entwicklung abgeben. Allerdings geht der pU davon aus, dass aufgrund von Studienergebnissen sowie Untersuchungen zu Patientenpräferenzen Vutrisiran gegenüber Patisiran vorgezogen wird [17,18].

II 3 Literatur

1. Alnylam Netherlands. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)) [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.
9. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. Aktuelle Neurologie 2018; 45(08): 605-616.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vutrisiran-D-877.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-101_tafamidis_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Skrahina V, Grittner U, Beetz C et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. Annals of Medicine 2021; 53(1): 1787-1796. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1988696>.
13. Alnylam Netherlands. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2023).
14. Pfizer Europe. Fachinformation Vyndaqel 20 mg Weichkapseln (Stand: August 2023).
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
16. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
17. Adams D, Tournev IL, Taylor MS et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid 2022; 1-9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>.

18. European Medicines Agency. 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.