



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach  
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre  
Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1  
oder 2))

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	21
4.	Verfahrensablauf .....	21
5.	Beschluss .....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>32</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	32
2.	Bewertungsentscheidung .....	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung .....	32
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>33</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	39

<b>5.</b>	<b>Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH .....</b>	<b>40</b>
<b>5.2</b>	<b>Stellungnahme der AstraZeneca GmbH .....</b>	<b>75</b>
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme des BPI e.V. ....</b>	<b>80</b>
<b>5.4</b>	<b>Stellungnahme des vfa .....</b>	<b>85</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>89</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>89</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>97</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Patisiran (Onpattro) wurde am 1. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Onpattro® zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 22. März 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Patisiran im Anwendungsgebiet „Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Dezember 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 29. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Patisiran D-993 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Patisiran D-993 nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Patisiran D-993 (Onpattro) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

---

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patisiran:**

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Patisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hATTR-PN Stadium 1 und 2) zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
  - Vutrisiran (Beschluss vom 06. April 2023)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review (Magrinelli et al. 2020), ein systematisches Review (Zhao et al. 2019) und eine Leitlinie (Condoluci et al. 2021) identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln.

Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Wirkstoffe Vutrisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Nutzenbewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für den Wirkstoff Tafamidis konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.

Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 eine Therapie mit Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen hingegen wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Patisiran D-993 wie folgt bewertet:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor.

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu Vutrisiran, welche Vutrisiran mit Patisiran vergleicht. Die Studie HELIOS-A ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit einer 18-monatigen Behandlungsphase.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose eingeschlossen, die zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130, einen Polyneuropathy Disability (PND) Wert  $\leq$  IIIb und einen Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  60 % aufwiesen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit erfolgter oder innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase anstehender Lebertransplantation sowie Patientinnen und Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klassifikation  $>$  II.

Es wurden 164 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 3:1 auf eine Behandlung mit Vutrisiran oder Patisiran randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte 18 Monate lang mit Vutrisiran subkutan alle 3 Monate oder Patisiran intravenös alle 3 Wochen entsprechend der

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

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7). Weitere Endpunkte der Studie wurden zur Morbidität und zu Nebenwirkungen erhoben.

An die 18-monatige direktvergleichende Behandlungsphase schloss sich eine 42-monatige Extensionsphase sowie eine 1-jährige Beobachtungsphase an, die jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen und demnach nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

#### *Norfolk QoL-DN*

Der 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 Punktzahl 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. Der pharmazeutische Unternehmer 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. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich in der Studie HELIOS-A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)*

Der 10-MWT erfasst die Gehgeschwindigkeit über eine Strecke von 10 Metern und damit die körperliche Funktionalität der Patientinnen und Patienten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt „10-MWT“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)*



Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde durch die Patientinnen und Patienten mit der EQ-5D VAS (Euro Quality Visual Analogue Scale) erfasst. Diese kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache*

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)*

Die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik wurde über den mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der Score basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Er besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Gewichtung aufweisen: NIS-Weakness (maximal 192 Punkte; erfasst Beeinträchtigungen der Muskelkraft in den unteren und oberen Extremitäten sowie in der von kranialen Nerven versorgten Muskulatur), NIS-Reflexes (maximal 20 Punkte), Quantitative Sensory Testing (QST, maximal 80 Punkte; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (maximal 10 Punkte, misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck (maximal 2 Punkte). Der Wert des mNIS+7 kann dabei 0 bis 304 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.

Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Auch für die dem mNIS+7 zugrundeliegenden Skalen wurden im Dossier keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt. Ferner sind die Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Domänen nicht ausreichend dargelegt.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Für den Endpunkt „mNIS+7“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *PND-Score und FAP-Stadium*

Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums der Patientinnen und Patienten wurden über den PND-Score und das FAP-Stadium per Fremdbeurteilung erfasst. Es wird dabei in folgende Stadien unterschieden:

Der PND-Score wird in Stadium I (Sensibilitätsstörung in den Gliedmaßen ohne motorische Störung), II (eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig), IIIA (Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke), IIIB (Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken) oder IV (Rollstuhl notwendig oder bettlägerig) unterschieden.

Das FAP-Stadium wird unterteilt in Stadium 0 (keine Beschwerden), I (keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden), II (Mobilität nur mit Gehhilfe) oder III (Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig).

Gehfähigkeit, gemessen anhand des PND-Scores bzw. des FAP-Stadiums, wird als patientenrelevant erachtet.

Die Bedeutung eines Wechsels in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. in einen niedrigen PND-Wert 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. Die im Dossier vorgelegte Auswertung des relativen Risikos (RR) der Verbesserung (Wechsel in ein niedriges FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert) ist nicht sinnvoll interpretierbar. Die im Dossier vorgelegten Informationen zu FAP-Stadien und PND-Werten werden daher ohne Effektschätzer nur deskriptiv dargestellt. Es können somit keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

#### *Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)*

Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten über 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist. Die patientenberichtete Einschätzung zur Alltagsaktivität wird als patientenrelevant angesehen. Der R-ODS wurde nicht für Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose validiert. Da Unsicherheiten bestehen, dass der R-ODS geeignet ist, die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose adäquat zu erfassen, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „R-ODS“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Lebensqualität

In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Der „Norfolk QoL-DN“ wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

#### Nebenwirkungen

##### *SUEs*

In der Gesamtrate der SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer NYHA Klassifikation > II übertragen werden können.

##### *Schwere UEs*

Für die Bewertung des Schweregrades der UE wurde lediglich eine dem Wortlaut der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade entsprechende Definition genutzt, nicht jedoch das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs.

In der Gesamtrate der schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

##### *Abbruch wegen UEs*

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*

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 Placebo-Infusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe jedoch nur im Interventionsarm Ereignisse in diesem PT erfasst werden.

Insgesamt liegen daher für den Endpunkt „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ keine verwertbaren (vergleichenden) Daten vor.

#### *Weitere spezifische UEs*

Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“, „Herzinsuffizienz (SUEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die offene, randomisierte Studie HELIOS-A vor, in der Patisiran gegenüber Vutrisiran bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose in einer 18-monatigen Behandlungsphase verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Norfolk QoL-DN“, „Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)“, „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“, „Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache“ und „PND-Score und FAP-Stadium“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und bei mehreren spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Patisiran. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergeben sich somit in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität weder Vor- noch Nachteile für den Wirkstoff Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran. Zur Beurteilung der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich hingegen Nachteile für Patisiran gegenüber Vutrisiran in den Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und im Detail bei spezifischen UEs.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte für den Wirkstoff Patisiran, denen keine positiven Effekte gegenüberstehen.

Der G-BA folgt daher dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A23-118 vom 27. Februar 2024 und stellt gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass der Nutzen von Patisiran geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran. Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Onpattro (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV), da deren Aussagen auf der placebo-kontrollierten Zulassungsstudie zu Patisiran (APOLLO) beruhen, die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht betrachtet wird.

Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass der Wirkstoff Patisiran einen geringeren Nutzen aufweist als der Wirkstoff Vutrisiran.

Allein die Feststellung, dass der Nutzen von Patisiran gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran, führt nicht dazu, dass die Verordnung des Wirkstoffes Patisiran wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V eingeschränkt oder ausgeschlossen ist, 4. Kapitel § 11 Absatz 1 Satz 2 Verfo.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der offenen, randomisierten Studie HELIOS-A.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Durch das offene Studiendesign ergeben sich jedoch Einschränkungen beim endpunktspezifischen Verzerrungspotential.

Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, aus denen sich der festgestellte Nutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, wird die Aussagesicherheit trotz der beschriebenen Limitation als „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Onpattro mit dem Wirkstoff Patisiran aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) und Vutrisiran bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor, in der Patisiran gegenüber Vutrisiran bei Erwachsenen mit hATTR-Amyloidose untersucht wird.

In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUEs, schwere UEs und im Detail in spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Patisiran.

In der Gesamtschau wird ein daher ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Patisiran gegenüber Vutrisiran abgeleitet.

Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Onpattro, da deren Aussagen nicht auf der hier herangezogenen Studie HELIOS-A beruhen.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese beziehen sich auf die Patientenzahlen zu Patisiran<sup>2</sup> aus dem Jahr 2019.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation und die Identifizierung unentdeckter hATTR-Amyloidosen kann sich eine höhere Anzahl in der Zielpopulation ergeben.

---

<sup>2</sup> Beschluss zu Patisiran vom 22. März 2019.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Onpattro (Wirkstoff: Patisiran D-993) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/onpattro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Patisiran sollte durch in der Therapie mit Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Mai 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patisiran	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Vutrisiran	kontinuierlich, alle 3 Monate	4,0	1	4,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	300 µg/kg = 23,31 mg	23,31 mg	3 x 10 mg	17,4	52,2 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg
Vutrisiran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	4,0	4,0 x 25 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran 10 mg	1 IFK	8 845,67 €	2,00 €	504,58 €	8 339,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis 20 mg	30 WKA	13 080,72 €	2,00 €	743,75 €	12 334,97 €
Vutrisiran 25 mg	1 ILO	79 799,01 €	2,00 €	4 556,74 €	75 240,27 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Entsprechend der Fachinformation von Patisiran sollten alle Patientinnen und Patienten 60 Minuten vor Verabreichung folgende Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: Corticosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent, intravenös), Paracetamol (500 mg, oral), H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, intravenös) und H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent, intravenös). Dabei können Arzneimittel zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, als Äquivalente oral angewendet werden.



Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patientinnen und Patienten, die Vutrisiran oder Patisiran erhalten, eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2 500 IE bis 3 000 IE oder 2 500 IE pro Tag erhalten. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>Patisiran</b>							
Dexamethason 10 mg <sup>4</sup>	10 ILO à 5 mg	17,43 €	2,00 €	0,48 €	14,95 €	17,4	52,03 €
Paracetamol 500 mg <sup>4</sup>	20 TAB	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	17,4	2,74 €
Dimetinden 1 mg/10 kg	5 ILO à 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	17,4	114,35€
Cimetidin 5 mg/kg	10 AMP à 200 mg	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Patisiran (Onpattro); Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2023

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Patisiran D-993 beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Patisiran D-993 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**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)**

**Patisiran D-993 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2])**

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 11. Juni 2024 (BAnz AT 05.07.2024 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Patisiran D-993 in der Fassung des Beschlusses vom 22. März 2019 (BAnz AT 17.04.2019 B3) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Patisiran D-993 wie folgt ergänzt:**

## **Patisiran D-993**

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 17.07.2024 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. August 2018):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Patisiran D-993 gegenüber Vutrisiran:**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

---

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-118), sofern nicht anders indiziert.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und im Detail bei spezifischen UEs.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## Studie HELIOS-A: offene RCT; Patisiran vs. Vutrisiran über einen Zeitraum von 18 Monaten

### Mortalität<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>
Gesamtmortalität	42	3 (7,1)	122	2 (1,6)	4,36 [0,75; 25,19] <sup>c</sup> ; 0,078

### Morbidität

Endpunkt	Patisiran			Vutrisiran			Patisiran vs. Vutrisiran
	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW <sup>e</sup> (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW <sup>e</sup> (SE)	LS MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>

Norfolk QoL-DN Gesamtwert <sup>g</sup>	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
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]
Alltagsaktivitäten	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-5L VAS <sup>h</sup> )	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
R-ODS <sup>h</sup> ( <i>ergänzend dargestellt</i> )	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
mNIS +7 Gesamtwert <sup>g</sup> ( <i>ergänzend dargestellt</i> )	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
<b>Endpoint</b>	<b>Vutrisiran</b>		<b>Patisiran</b>			<b>Vutrisiran vs. Patisiran</b>	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	
Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache <sup>a</sup>	42	17 (40,5)	122	31 (25,4)		1,59 [0,99; 2,57]; 0,067	

Endpunkt	I.Patisiran					II.Vutrisiran				
	III.N	IV.Ver- besser- ung <sup>p</sup> n (%)	V.Stabili- sierung <sup>q</sup> n (%)	VI.Ver- schlech- terung <sup>r</sup> n (%)	.Fehlende Werte n (%)	III.N	.Verbes- serung <sup>p</sup> n (%)	IX.Stabili- sierung <sup>q</sup> n (%)	XI.Ver- schlech- terung <sup>r</sup> n (%)	Fehlende Werte n (%)
a. FAP	§ 1 4 2	§ 2 1 (2,4)	§ 3 36 (85,7)	§ 4 1 (2,4)	§ 5 4 (9,5)	§ 6 12 2	§ 7 5 (4,1)	§ 8 101 (82,8)	§ 9 9 (7,4)	§ 10 7 (5,7)
b. PN D	§ 11 2	§ 12 1 (2,4)	§ 13 30 (71,4)	§ 14 7 (16,7)	§ 15 4 (9,5)	§ 16 22	§ 17 13 (10,7)	§ 18 8 2 (67,2)	§ 19 20 (16,4)	§ 20 7 (5,7)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben<sup>i</sup>

### Nebenwirkungen<sup>a,j</sup>

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 <sup>b</sup>
UEs <sup>k</sup> (ergänzend dargestellt)	42	119 (97,5)	122	119 (97,5)	entfällt
SUEs <sup>k</sup>	42	41 (97,6)	122	32 (26,2)	1,63 [1,03; 2,59] 0,045
schwere UEs <sup>k,l</sup>	42	18 (42,9)	122	19 (15,6)	2,45 [1,39; 4,30] 0,002
Abbruch wegen UEs	42	16 (38,1)	122	3 (2,5)	2,91 [0,61; 13,84] 0,174
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	§ 21 Auswertung nicht geeignet <sup>m</sup>				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE) <sup>n</sup>	42	3 (7,1)	122	1 (0,8)	8,71 [0,93; 81,52] 0,031 <sup>o</sup>
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	1 (0,8)	3,63 [1,02; 12,89] 0,036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE) <sup>s</sup>	42	3 (7,1)	122	1 (0,8)	8,71 [0,93; 81,52] 0,031

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) <sup>†</sup>	42	4 (9,5)	122	1 (0,8)	11,62 [1,34; 101,06] 0,008
<p>a. während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Patisiran vs. Vutrisiran (bis Woche 84)</p> <p>b. p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>c. Effekt und KI: Berechnung des IQWiG</p> <p>d. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 120 bis 122 Personen im Interventionsarm und 41 bis 42 Personen im Kontrollarm</p> <p>e. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>f. 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 (&lt; 50 vs. ≥ 50) als kategoriale Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>g. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Norfolk-QoL-DN: Skalenspannweite –4 bis 136; mNIS+7: Skalenspannweite 0 bis 304; NIS: Skalenspannweite 0 bis 244). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>h. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS, Skalenspannweite 0 bis 100) bzw. geringere Symptomatik (R-ODS, Skalenspannweite 0 bis 48). Positive Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>i. Der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.</p> <p>j. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>k. Ereignisse, deren PT den Begriff Amyloid oder Progression enthalten, sollten nicht berücksichtigt werden.</p> <p>l. 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>m. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt.</p> <p>n. 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>o. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>p. niedrigeres FAP-Stadium bzw. niedrigerer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>q. gleiches FAP-Stadium bzw. PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>r. höheres FAP-Stadium bzw. höherer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn</p> <p>s. Enthaltene PTs sind „Obstipation“ und „Lippenödem“.</p> <p>t. Enthaltene PTs sind „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  10-MWT: 10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

ca. 360 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Onpattro (Wirkstoff: Patisiran D-993) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/onpattro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Patisiran sollte durch in der Therapie mit Amyloidose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patisiran	435 300,50 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	229,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tafamidis	150 075,47 €
Vutrisiran	300 961,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

## **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Anz AT 17.07.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?1&year=2024&edition=BAnz+AT+17.07.2024>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Patisiran eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Patisiran
- **Handelsname:** Onpattro
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäre Transthyretin-Amyloidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-993)

##### Modul 1

(PDF 480,00 kB)

##### Modul 2

(PDF 1,44 MB)

##### Modul 3

(PDF 1,32 MB)

##### Modul 4

(PDF 3,13 MB)

##### Modul 4 Anhang G

(PDF 26,03 MB)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1021/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Patisiran (Onpattro)

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

### Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2:**

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

Stand der Information: Mai 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 809,89 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 237,82 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
  - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Patisiran - 2023-12-01-D-993*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patisiran (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyne)

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen** | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 12:32 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Patisiran D-993**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V	22.03.2024
AstraZeneca GmbH	22.03.2024
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	22.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Alnylam Germany GmbH</b>						
Hr. Dr. Gruppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bäumer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Becker	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hansen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Fr. Jensen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Ritter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</b>						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro®) zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2) Vorgangsnummer: 2023-12-01-D-993 IQWiG-Bericht Nr. 1733 Version 1.0 vom 27.02.2024
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</b></p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden als Alnylam bezeichnet) hat am 01.12.2023 für den Wirkstoff Patisiran ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eingereicht. Patisiran ist zur Behandlung der „hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie (PN) der Stadien 1 oder 2“ zugelassen [1]. Die Wirkung beruht auf dem innovativen Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi), wodurch zielgerichtet die Expression des krankheitsauslösenden Transthyretin-Proteins inhibiert wird. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und den patientenrelevanten Vorteilen, die mit einer Behandlung mit Patisiran einhergehen, hat Patisiran vom <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) den <i>Orphan Drug</i>-Status erhalten, welcher mit der Zulassung am 27.08.2018 von der Europäischen Kommission bestätigt und am 04.04.2023 verlängert wurde [2, 3].</p> <p>In einem ersten Nutzenbewertungsverfahren mit Beschluss vom 22.03.2019 sprach der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Patisiran einen beträchtlichen Zusatznutzen aus. Nach Überschreitung der Umsatzschwelle für Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten erhielt Alnylam am 01.12.2022 die Aufforderung durch den G-BA, den Zusatznutzen von Patisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachzuweisen. Dieser Aufforderung kam Alnylam nach und reichte fristgerecht ein Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V ein. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.03.2024 veröffentlicht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt Alnylam insbesondere zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</li><li>2. Sicherheitsendpunkte</li></ol> <p>Des Weiteren werden die folgenden spezifischen Aspekte adressiert:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i> (Norfolk-QoL-DN)</li><li>4. Berücksichtigung der Endpunkte Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Stadium, <i>Polyneuropathy Disability</i> (PND)-Wert und <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i> (R-ODS) in der Nutzenbewertung</li><li>5. Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</li></ol>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung und Ableitung des Zusatznutzens</b></p> <p><b>Krankheitsbild</b></p> <p>Die hATTR-Amyloidose mit PN ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die mit massiven multisystemischen Beeinträchtigungen für den Patienten verbunden ist [4-6]. Die mediane Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt 4,7 Jahre [7]. Ursächlich sind Mutationen im Transthyretin (TTR)-Gen, welches überwiegend in der Leber exprimiert wird und beim gesunden Menschen als Homotetramer vorliegt. Durch Aminosäuresubstitutionen kommt es bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose zu Fehlfaltungen des Proteins, die eine Dissoziation in Dimere und Monomere begünstigen, wodurch sich letztendlich toxische Amyloidfibrillen bilden [8]. Diese können sich im gesamten extrazellulären Raum ablagern. Häufig betroffen sind die peripheren Nervenbahnen, der Gastrointestinaltrakt, aber auch die Skelettmuskulatur, das Herz und andere Organe [9, 10]. Daher leiden die Patienten neben der polyneuropathischen Symptomatik mitunter auch an kardialen Manifestationen, gastrointestinalen Beschwerden, Schlaganfall-ähnlichen Symptomen und Niereninsuffizienz. Diese multisystemische Symptomatik führt zu massiven Einschränkungen im alltäglichen Leben, was in einer stark beeinträchtigten Lebensqualität resultiert.</p> <p><b>Therapieziel und therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Die hATTR-Amyloidose mit PN ist eine schnell fortschreitende Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Das Hauptziel der Behandlung besteht darin, die Bildung von toxischen Amyloidfibrillen zu stoppen und damit das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung mit einer hochwirksamen Therapieoption sind dafür entscheidend.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der hATTR-Amyloidose mit PN</i></p> <p>Über lange Zeit war neben einer rein symptomatischen Therapie eine Lebertransplantation der Behandlungsstandard in der hATTR-Amyloidose. Mittlerweile stehen den Patienten in der Europäischen Union (EU) neben Patisiran drei zielgerichtete Arzneimitteltherapien (Tafamidis, Inotersen und Vutrisiran) zur Verfügung, die sich sowohl in der Wirksamkeit und Sicherheit sowie der Therapiebelastung deutlich unterscheiden. Es existieren zwei Arten von Wirkstoffen: solche, die die TTR-Proteinbiosynthese hemmen, und solche, die die pathogenen TTR-Tetramere stabilisieren und deren Dissoziation in Dimere und Monomere verhindern. Der bestehende therapeutische Bedarf wird im folgenden Abschnitt detailliert erläutert.</p> <p><u>Tafamidis</u></p> <p>Die Zulassung von Tafamidis ist ausschließlich auf Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN im Stadium 1 beschränkt [11]. Tafamidis stabilisiert die TTR-Tetramere, hemmt aber nicht die Synthese der TTR-Proteine. Das Fortschreiten der Krankheit wird verlangsamt, jedoch nicht gestoppt. Ein Progress tritt oftmals bereits im ersten Behandlungsjahr auf, welcher umso schneller erkennbar ist, je progredienter die PN zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns war [12-16]. Dies spiegelt sich auch im Wortlaut des Anwendungsgebiets wider: so beschränkt sich die Anwendung von Tafamidis darauf, die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [11].</p> <p><u>Inotersen</u></p> <p>Inotersen ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PN in den Stadien 1 oder 2 zugelassen. Als Antisense-Oligonukleotid (ASO) fördert es den Abbau der TTR-mRNA und hemmt so die TTR-Proteinbiosynthese</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[17]. In der pivotalen Studie wurde festgestellt, dass Inotersen das Fortschreiten der PN im Durchschnitt zwar verlangsamen kann, die Erkrankung jedoch im Vergleich zum Behandlungsbeginn nicht vollständig gestoppt wird [18]. Der progrediente Verlauf unter Inotersen wurde durch Daten einer Langzeitstudie bestätigt [19]. Aufgrund von Sicherheitsbedenken, die in der Studie NEURO-TTR identifiziert wurden, erfordert die Anwendung von Inotersen eine regelmäßige und belastende Überwachung des Patienten. Dies beinhaltet die Kontrolle der Thrombozytenzahl alle zwei Wochen sowie regelmäßige Überprüfungen der Nieren- und Leberfunktion (alle drei Monate bzw. vier Monate nach Behandlungsbeginn und anschließend jährlich). Aufgrund des chronischen Verlaufs der Krankheit stellt dies eine hohe Therapiebelastung für den Patienten dar. Entsprechende Kontraindikationen dazu werden in der Fachinformation aufgeführt [17].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tafamidis und Inotersen bei Patienten mit hATTR-Amyloidose mit PN das Fortschreiten der Erkrankung im Durchschnitt nur verzögern, aber nicht zum Stillstand bringen können. Die an dieser Stelle genannten Medikamente werden für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PN nur noch sehr selten (Inotersen) oder hauptsächlich bei Patienten mit einer geringen Symptomlast in der frühen Phase des Stadiums 1 eingesetzt (Tafamidis).</p> <p><u>RNAi-basierte Arzneimittel – Vutrisiran und Patisiran</u></p> <p>Wirkstoffe, die auf RNAi basieren, inhibieren zielgerichtet die Bildung des pathogenen TTR-Proteins [20]. Hierdurch wird die Bildung von Amyloidfibrillen verhindert und die Krankheitsursache direkt eliminiert. Diese Wirkstoffe haben in randomisierten klinischen Studien gezeigt,</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass sie das Fortschreiten der Erkrankung stoppen können und sowohl die Symptome der PN als auch die Lebensqualität verbessern können.</p> <p>Vor der Verfügbarkeit von Patisiran als erstem RNAi-Therapeutikum im Jahr 2018 bestand ein hoher Bedarf an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN. Patisiran wurde in der pivotalen Studie APOLLO anhand verschiedener TTR-Genotypen untersucht und zeigte u. a. eine Stabilisierung oder Verbesserung der PN, der autonomen Funktion und der Lebensqualität im Vergleich zum Behandlungsstart [21]. Diese anhaltenden positiven Effekte wurden weiterhin in der globalen Extensionsstudie beobachtet. Außerdem stabilisierte sich auch der Zustand von Patienten, die zuvor in der Placebogruppe waren und auf Patisiran umgestellt wurden, hinsichtlich der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes [22, 23].</p> <p>Erstmals war mit Patisiran auch ein Arzneimittel für das schwerwiegendere Krankheitsstadium 2 verfügbar.</p> <p>Seit 2022 ist mit Vutrisiran ein weiteres RNAi-Therapeutikum verfügbar, das eine vergleichbare Wirksamkeit wie Patisiran aufweist. Vutrisiran ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit PN der Stadien 1 oder 2 zugelassen und neben Patisiran das einzige zugelassene Arzneimittel, das den Krankheitsverlauf der hATTR-Amyloidose mit PN (Stadium 1 und 2) stabilisieren oder sogar verbessern kann.</p> <p>Vutrisiran basiert auf der durch Alnylam entwickelten <i>Enhanced Stabilization Chemistry</i> (ESC)-Technologie und verwendet zusätzlich das N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verfahren, um eine gezielte Aufnahme</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Leberzellen zu ermöglichen. Die Kombination dieser Technologien ermöglicht eine dreimonatige, subkutane Verabreichung von Vutrisiran. Gegenüber Patisiran weist Vutrisiran eine vergleichbare Wirksamkeit auf [24-26]. In der Studie HELIOS-A wurde bei einem Großteil der mit Vutrisiran und Patisiran behandelten Patienten eine Verbesserung oder Stabilisierung der PN und der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline festgestellt, während es in der externen Placebogruppe der Studie APOLLO zu Verschlechterungen kam [24, 27].</p> <p>Vutrisiran hat ein günstiges Sicherheitsprofil mit überwiegend milden bis moderaten Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Patisiran zeigte es einen statistisch signifikanten Vorteil bei schweren unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE). Basierend auf den positiven Sicherheitsergebnissen wurde vom G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Vutrisiran festgestellt [25, 28].</p> <p>Kontraindikationen liegen für die Anwendung von Patisiran oder Vutrisiran nicht vor, und ein belastendes Monitoring ist ebenfalls nicht erforderlich [20, 29].</p> <p>Zusammenfassend sind Patisiran und Vutrisiran Medikamente, die das Fortschreiten der Krankheit effektiv aufhalten können, und eine Stabilisierung oder Verbesserung der Symptome bei einem Großteil der Patienten bewirken können. Die Fachinformation beider Medikamente enthält die Empfehlung für eine frühzeitige Behandlung nach Symptombeginn, und die Fortsetzung der Therapie kann nach individueller Einschätzung des Arztes und Risiko-Nutzen-Abwägung auch nach dem Eintritt in das Stadium 3 der PN erfolgen [20, 29].</p> <p>Insgesamt stellen Patisiran und Vutrisiran daher wichtige Therapieoptionen für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN dar.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusatznutzen Patisiran</b></p> <p>Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch für Patisiran als zVT Tafamidis (nur bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN im Stadium 1) oder Vutrisiran (für die gesamte Zulassungspopulation) festgelegt. Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran mit Tafamidis liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Jedoch ist ein indirekter Vergleich nach Bucher publiziert, der die Wirksamkeit bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN zwischen Tafamidis und Patisiran untersuchte [30]. Dabei wurden die pivotalen Studien Fx-005 (Tafamidis vs. Placebo) und APOLLO (Patisiran vs. Placebo) als Grundlage verwendet, wobei Placebo als Brückenkomparator diente. Hier zeigte sich über alle Endpunkte hinweg ein mindestens numerischer und häufig auch statistisch signifikanter Vorteil von Patisiran gegenüber Tafamidis bei Patienten mit einer PN des Stadiums 1 [30]. Dies umfasst sowohl Endpunkte, die die Symptome der PN und den Ernährungszustand abbilden, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der indirekte Vergleich verdeutlicht somit die hohe Wirksamkeit von Patisiran im Vergleich zu Tafamidis bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PN.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie APOLLO zeigen außerdem, dass Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN von einer Behandlung mit Patisiran profitieren, unabhängig davon, ob sie eine vorhergehende Therapie mit einem TTR-Tetramer-Stabilisator wie Tafamidis erhalten oder nicht erhalten haben [31].</p> <p>Die Zulassungsstudie von Vutrisiran, HELIOS-A, ist die einzige im Anwendungsgebiet durchgeführte Studie, die direkt vergleichende Daten zeigt. Sie unterstreicht den vergleichbaren vorteilhaften Behandlungseffekt von Patisiran und Vutrisiran. Dies zeigt sich nicht nur</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegt die offene, randomisierte Studie HELIOS-A vor, in der Patisiran gegenüber Vutrisiran bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose in einer 18-monatige Behandlungsphase verglichen wurde.</p> <p>In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „Norfolk QoL-DN“, „Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)“, „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“, „Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache“ und „PND-Score und FAP-Stadium“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und bei mehreren spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Patisiran. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich somit in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität weder Vor- noch Nachteile für den Wirkstoff Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran. Zur Beurteilung der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich hingegen Nachteile für Patisiran</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anhand der vergleichbaren Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion des TTR-Levels im Serum, sondern auch bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die die Krankheitsschwere und Symptomatik der PN sowie die Lebensqualität erfassen (siehe Modul 4A).</p> <p>Weiterhin konnte in der globalen Extensionsstudie (ALN-TTR02-006) die positive Wirkung von Patisiran hinsichtlich der Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustands langfristig über einen anhaltenden Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten demonstriert werden [22, 23]. Auch Patienten, die zuvor in der Placebogruppe der pivotalen Studie APOLLO waren, profitierten von der Therapie mit Patisiran und ihr Zustand stabilisierte sich unter Patisiran in Bezug auf die genannte Symptomatik [22, 23]. Ein verzögerter Behandlungsstart mit Patisiran war dabei mit einer geringeren Überlebensrate und einer schlechteren Mobilität der Patienten verbunden. Das unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose der hATTR-Amyloidose mit PN und einer sich unverzüglich anschließenden, effektiven Behandlung.</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte in der Studie HELIOS-A zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrades, nicht schweren UE, Todesfällen und Therapieabbrüchen. Es wurde jedoch ein Unterschied zwischen Patisiran und Vutrisiran in Bezug auf schwere UE sowie SUE festgestellt. Diese traten hauptsächlich in den Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Immunsystems“, „Zellulitis an der Infusionsstelle“ und „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ auf.</p>	<p>gegenüber Vutrisiran in den Gesamtraten der SUEs, schweren UEs und im Detail bei spezifischen UEs.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte für den Wirkstoff Patisiran, denen keine positiven Effekte gegenüberstehen.</p> <p>Der G-BA folgt daher dem Bewertungsergebnis des IQWiG aus der Dossierbewertung A23-118 vom 27. Februar 2024 und stellt gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV fest, dass der Nutzen von Patisiran geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran. Dieses Bewertungsergebnis widerspricht nicht den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Onpattro (vgl. § 7 Absatz 2 Satz 6 AM-NutzenV), da deren Aussagen auf der placebo-kontrollierten Zulassungsstudie zu Patisiran (APOLLO) beruhen, die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nicht betrachtet wird. Aus den genannten Gründen lässt sich daher vertretbar ableiten, dass der Wirkstoff Patisiran einen geringeren Nutzen aufweist als der Wirkstoff Vutrisiran.</p> <p>Allein die Feststellung, dass der Nutzen von Patisiran gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 6 AM-NutzenV geringer ist als der Nutzen von Vutrisiran, führt nicht dazu, dass die Verordnung des Wirkstoffes Patisiran wegen Unzweckmäßigkeit gemäß § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V eingeschränkt oder ausgeschlossen ist, 4. Kapitel § 11 Absatz 1 Satz 2 Verfo.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nachteile im Sicherheitsprofil von Patisiran gegenüber der subkutanen Injektion von Vutrisiran können auch auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) und damit auf den intravenösen Verabreichungsweg und die bei der Gabe von Patisiran erforderliche Prämedikation zurückgeführt werden. Diese IRR treten jedoch hauptsächlich zu Beginn der Patisiran-Behandlung auf [22, 23].</p> <p>Patisiran ist ein bereits seit 2018 etabliertes Arzneimittel, dessen Sicherheitsprofil Ärzten und Patienten vertraut ist. Es wurde auch im Nutzenbewertungsverfahren als <i>Orphan Drug</i> für die Behandlung einer seltenen Erkrankung anerkannt, und anhand der Daten der pivotalen Studie APOLLO wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt [32]. Seitdem gilt Patisiran als einer der Behandlungsstandards für erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN in den Stadien 1 oder 2 [6].</p> <p>In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der indirekten Evidenz gegenüber Tafamidis, der klinischen Evidenz zur Wirksamkeit auf Basis der Studien APOLLO und HELIOS-A und den Langzeitdaten zieht Alnylam trotz Unterschieden im Sicherheitsprofil im Vergleich zu Vutrisiran das Fazit, dass beide Therapieoptionen gleich wirksam sind und den Behandlungsstandard über die gesamte Zielpopulation darstellen und somit <b>kein Hinweis auf einen Zusatznutzen</b> bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einer PN der Stadien 1 oder 2 für Patisiran (Onpattro®) besteht.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat für Patisiran in Abhängigkeit der Stadien der PN folgende zVT bestimmt:</p> <p>„Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran“</p> <p><b>Anmerkung Alnylam:</b></p> <p>In der Studie HELIOS-A, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt und in der Patienten mit Patisiran und Vutrisiran behandelt wurden, wurde die vom G-BA festgelegte zVT mit Vutrisiran adäquat umgesetzt. Abweichend vom G-BA sieht Alnylam keine Zweckmäßigkeit von Tafamidis für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN des Stadiums 1. Basierend auf dem aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse betrachtet Alnylam Vutrisiran als alleinige geeignete zVT für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN der Stadien 1 oder 2. Diese Sichtweise wird im Folgenden begründet.</p> <p><b>TTR-stabilisierender Wirkstoff Tafamidis</b></p> <p>Tafamidis (Vyndaqel®) wird der Gruppe der TTR-stabilisierenden Wirkstoffe zugeordnet und ist indiziert zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei Patienten mit symptomatischer PN im Stadium 1, um die Einschränkungen der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [11]. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Tafamidis zwar die TTR-Tetramere stabilisiert, diese sich jedoch nach wie vor als Amyloidfibrillen im gesamten Körper ablagern können. Es lässt sich somit festhalten, dass unter Tafamidis das primäre</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Patisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hATTR-PN Stadium 1 und 2) zugelassen.</p> <p>zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.</p> <p>zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)</li> <li>• Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)</li> <li>• Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)</li> <li>• Vutrisiran (Beschluss vom 06. April 2023)</li> </ul> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie</p>

Therapieziel – ein Stopp der Krankheitsprogression – nicht erreicht wird.

Während die Zulassung von Tafamidis in der EU in dem Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit PN auf das Stadium 1 beschränkt ist, wurde in den USA und in der Schweiz keine Zulassung für das Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit PN erteilt wurde [33, 34].

#### **Limitierungen der Zulassungsstudie Fx-005 für Tafamidis**

Das Anwendungsgebiet für Patisiran ist nicht auf spezifische Mutationen begrenzt und schließt Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit PN im Stadium 1 und 2 ein. Dabei wurde die Wirksamkeit von Patisiran auch für alle Subgruppen gezeigt, einschließlich des V30M-Mutationsstadiums und des Krankheitsstadiums [29]. Die Zulassungsstudie für Tafamidis, Fx-005, war dagegen auf Patienten eingegrenzt, die eine *early-onset*-V30M Mutation aufwiesen und sich im FAP-Stadium 1 befanden. Für das weitere Mutationsspektrum der hATTR-Amyloidose mit PN ist die Wirksamkeit nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen. Daher deckt die klinische Evidenz für Tafamidis nicht die gesamte Zielpopulation von Patisiran ab, auch nicht in Bezug auf das Krankheitsstadium 1.

#### **Tafamidis ist nicht für Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium geeignet**

Tafamidis hat zwar aufgrund seines Wirkmechanismus das Potenzial, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen; bei dem Großteil der Patienten hält es die Progression und somit die Ausbildung von schweren Krankheitsmanifestationen, die mit erheblichen Einschränkungen im Alltag und der Lebensqualität bis hin zum Tod einhergehen, nicht auf [14-16, 35]. Die Progression der Erkrankung ist dabei oftmals bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres zu verzeichnen [15]. Das Fortschreiten der Erkrankung unter Tafamidis korreliert darüber hinaus mit der Schwere der neurologischen Erkrankung zu Therapiebeginn. So weisen Patienten mit einem *Polyneuropathy Disability* (PND)-Wert von II unter Tafamidis eine

Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review (Magrinelli et al. 2020), ein systematisches Review (Zhao et al. 2019) und eine Leitlinie (Condoluci et al. 2021) identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln.

Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Wirkstoffe Vutrisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Nutzenbewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für den Wirkstoff Tafamidis konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden.

deutlich schnellere Verschlechterung der neurologischen Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit einem PND-Wert von I auf [16].

Auch in der Praxis wird Tafamidis aufgrund seines Wirkprofils in der Regel nur für bestimmte Patienten verwendet. So weisen Kliniker im Nutzenbewertungsverfahren zu Vutrisiran (D-877) darauf hin, dass Tafamidis lediglich für Patienten mit einem sehr frühen Erkrankungsbeginn, insbesondere bei Vorliegen einer frühen p.Val50Met-Mutation, eine Behandlungsoption darstellt und dementsprechend nicht als adäquate Vergleichstherapie für Patisiran und Vutrisiran geeignet sei [36]. Eine untereinander „vergleichbare Wirkung einer Stabilisierung oder Verbesserung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie“ sei nur zwischen Patisiran und Vutrisiran beschrieben.

#### ***Vutrisiran ist einer Behandlung mit Tafamidis überlegen***

Generell liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Tafamidis und Vutrisiran vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit von Vutrisiran und Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose durchgeführt und publiziert [37]. Dabei wurden die pivotalen Studien Fx-005 (Tafamidis vs. Placebo) und HELIOS-A (Vutrisiran vs. Placebo-Arm der Studie APOLLO) als Grundlage verwendet, wobei Placebo als Brückenkompator diene. Trotz der vorhandenen Limitationen ist die Anwendung des indirekten Vergleichs nach Bucher laut den Autoren das bestmögliche Vorgehen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigten einen größeren Behandlungseffekt von Vutrisiran bei allen für die Analyse verfügbaren Endpunkten zur PN (NIS-LL), Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN) und Ernährungszustand (mBMI). Diese Ergebnisse waren über die primäre und die sekundäre Analyse hinweg konsistent und zeigen für die kontinuierliche Analyse dieser Endpunkte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Vutrisiran gegenüber Tafamidis [37].

#### **Fazit**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es keine vergleichbaren Aussagen zum Behandlungserfolg von Tafamidis im Vergleich zu

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.

Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 eine Therapie mit Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen hingegen wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vutrisiran gibt. Im Gegensatz zu Tafamidis kann Vutrisiran das Fortschreiten der Krankheit stoppen und die polyneuropathischen Symptome signifikant reduzieren. Dadurch verbessert sich das Ausmaß der PN und die Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sollte die zVT im Anwendungsgebiet auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse basieren und sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Aufgrund des aktuellen Wissensstands kann Tafamidis nicht als vergleichbare Therapieoption zu Vutrisiran betrachtet werden.</p> <p>Alnylam vertritt daher weiterhin die Auffassung, dass Vutrisiran die alleinige zVT für Patisiran darstellt.</p>	
<p><b>2. Sicherheitsendpunkte</b></p> <p>Zu den Sicherheitsendpunkten äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„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.“</p> <p>Außerdem wird ausgeführt: „Zur [...] Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor.“</p> <p><b>Anmerkung Alnylam:</b></p> <p>Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist. Symptome umfassen Empfindungsstörungen (die Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen ist eingeschränkt), die Beeinträchtigung der Mobilität der</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>SUEs</i></p> <p>In der Gesamtrate der SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einer NYHA Klassifikation &gt; II übertragen werden können.</p> <p><i>Schwere UEs</i></p> <p>Für die Bewertung des Schweregrades der UE wurde lediglich eine dem Wortlaut der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade entsprechende Definition genutzt, nicht jedoch das vollständige CTCAE-Bewertungssystem, inklusive der spezifischen Definitionen für viele PTs.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten (bis hin zur Bettlägerigkeit) sowie autonome Dysfunktionen mit gastrointestinalen Störungen (Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) und damit in Verbindung stehenden Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie [4, 6, 9, 38-42]. Aber auch das Auge und das Herz können betroffen sein [6, 9].</p> <p>Eine klare Zuordnung eines UE als mögliche Nebenwirkung oder als Symptomatik/Progression der hATTR-Amyloidose ist aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der Vielfalt an möglichen Symptomen, wie auch das IQWiG schreibt, nicht immer möglich.</p> <p>Im Nutzendossier wurden die Sicherheitsdaten transparent nach den Vorgaben des G-BA dargestellt. In der Studie HELIOS-A zeigte sich in der Gesamtschau kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei den Gesamtraten für UE jeglichen Schweregrades, nicht schwere UE, Todesfälle und Therapieabbrüche. Ein Unterschied zwischen Patisiran und Vutrisiran konnte dagegen auf Ebene der schweren UE und SUE beobachtet werden. Dabei handelte es sich maßgeblich um UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, des PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ und des PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“.</p> <p>Eine Besonderheit stellt hierbei sicherlich dar, dass aufgrund der unterschiedlichen Applikationswege infusionsbezogene Ereignisse nur im Patisiran-Arm auftreten konnten. In der Studie HELIOS-A wurden solche Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Infusion standen, von den Prüfarzten im <i>Case Report Form</i> (CRF) dokumentiert und der Schweregrad in Übereinstimmung mit den Vorgaben im Studienprotokoll bestimmt. Für die <i>post-hoc</i> durchgeführte Zusatzanalyse „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurden zuerst alle als „<i>Signs and Symptoms</i>“ dokumentierten</p>	<p>In der Gesamtrate der schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.</p> <p><i>Abbruch wegen UEs</i> Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> 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 Placebo-Infusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe jedoch nur im Interventionsarm Ereignisse in diesem PT erfasst werden.</p> <p>Insgesamt liegen daher für den Endpunkt „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ keine verwertbaren (vergleichenden) Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UEs</i> Im Detail zeigt sich für die spezifischen UEs „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)“, „Herzinsuffizienz (SUEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Patisiran.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignisse des für den Patisiran-Arm berichteten aggregierten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ ermittelt. Diese Ereignisse wurden dann zusammen mit den unabhängig davon dokumentierten UEs auf SOC- und PT-Ebene analysiert, und zwar sowohl für den Patisiran- als auch für den Vutrisiran-Arm und unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einer Infusion im CRF dokumentiert wurde. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden im Dossier im Modul 4A in Tabelle 4-63 (Seite 155/156) präsentiert. Die vollständige Auswertung aufgeteilt nach SOC und PT befindet sich im Dossier im Modul 4A im Anhang 4-G als Zusatzanalyse zum Endpunkt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“.</p> <p>Bei Betrachtung schwerwiegender IRR, also des aggregierten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“, wurden zwar statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Patisiran identifiziert. Es soll jedoch an dieser Stelle erwähnt sein, dass alle aufgetretenen IRR einschließlich der schwerwiegenden IRR aufgelöst werden konnten. Darüber hinaus führte kein IRR zu einem Abbruch der Behandlung.</p> <p>Mit der Studie ALN-TTR02-006 stehen mittlerweile Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran zur Verfügung. Diese offene, globale Extensionsstudie schließt Patienten aus der Extensionsstudie der Phase 2-Studie sowie der Studie APOLLO ein. In dieser globalen Extensionsstudie erhielten alle Patienten Patisiran, wobei Patienten, die in der APOLLO-Studie Placebo erhalten hatten, im Rahmen der Extensionsstudie auf Patisiran umgestellt wurden. Von den Ursprungsstudien an über den Verlauf der Extensionsstudie hinweg stehen somit Daten über einen Zeitraum von bis zu 54 Monaten zur Verfügung. Wie bereits im Dossier beschrieben, zeigt sich auch in der</p>	



Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Extensionsstudie, dass die Mehrheit der berichteten UE milder oder moderater Natur war. Die IRR waren ebenfalls milden oder moderaten Schweregrads und traten vor allem zu Beginn der Therapie mit Patisiran auf und nahmen im Laufe der Zeit in ihrer Häufigkeit ab. Es wurden keine schwerwiegenden IRR berichtet und es kam zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von IRR [22, 23].</p> <p>Darüber hinaus handelt es sich bei Patisiran um ein seit 2018 in der Versorgung etabliertes Arzneimittel, mit dessen Sicherheitsprofil Ärzte und Patienten vertraut sind. Bereits in der mündlichen Anhörung zum Verfahren von 2019 wurde zu Protokoll gegeben, dass mit zunehmender Erfahrung Ärzte die Dosis und Art der Prämedikation reduzieren konnten und dadurch Reaktionen, die mit der Prämedikation im Zusammenhang stehen, entsprechend abgemildert werden konnten [43]. Auch gemäß Fachinformation kann die Kortikosteroiddosis reduziert werden, wenn keine IRR auftreten [29].</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Patisiran und Vutrisiran weisen eine vergleichbare Wirksamkeit auf, mit der die Therapieziele – die Stabilisierung des Krankheitsbilds inklusive der polyneuropathischen Symptomatik sowie die Verbesserung der Lebensqualität – für einen Großteil der Patienten erreicht werden können. Beide Wirkstoffe werden im Allgemeinen gut vertragen. Vorteile im Sicherheitsprofil von Vutrisiran beruhen vor allem auf unterschiedlichen Applikationswegen und der für Patisiran notwendigen Prämedikation. Die unter Patisiran beobachteten IRR traten jedoch vor allem zu Beginn der Therapie auf und sind in der Regel im Verlauf der Behandlung in ihrer Häufigkeit rückläufig. Zudem ist das Sicherheitsprofil den behandelnden Ärzten bekannt und gut behandelbar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.34 Zeile 8f  sowie S. I.21f Zeile 9ff	<p><b>3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Norfolk-QoL-DN</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG heißt es zum Norfolk-QoL-DN: „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).“</p> <p>„Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen Lebens [...]. 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 [...]. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.“</p> <p><b>Anmerkung Alnylam:</b></p> <p>Durch den progressiven Verlauf und die schwere Symptomatik sind Patienten, die an hATTR-Amyloidose mit PN erkrankt sind, erheblich in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Neben dem zunehmenden Verlust ihrer Autonomie im Alltag geht die verminderte Lebensqualität der Patienten beispielsweise auch</p>	<p><i>Norfolk QoL-DN</i></p> <p>Der 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. Der pharmazeutische Unternehmer 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. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer veränderten Körperwahrnehmung, einer sexuellen Dysfunktion, einer unkontrollierten Diarrhö oder Stuhlinkontinenz einher [44]. Darüber hinaus hat die Erkrankung auch schwere Auswirkungen auf den Beschäftigungsstatus der Betroffenen, und berufstätige Patienten, aber auch deren pflegende Angehörige, berichten von einer Beeinträchtigung ihrer Arbeitsproduktivität [45]. Ab dem Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten daher einer großen psychischen Belastung ausgesetzt. Patienten erfahren eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität, die sich mit dem weiteren Voranschreiten der Erkrankung zunehmend verschlechtert. Zu den obersten Zielen der Behandlung zählt demzufolge neben der Stabilisierung der belastenden Symptomatik die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der Studie HELIOS-A anhand des Norfolk-QoL-DN, der ursprünglich für eine Neuropathie bei Diabetespatienten entwickelt wurde. Für die durch eine hATTR-Amyloidose bedingte PN im speziellen ist der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen ebenfalls und auch in der deutschen Übersetzung validiert und wurde in verschiedenen klinischen Studien in der Indikation bereits eingesetzt und findet auch im klinischen Alltag Anwendung [13, 18, 21, 46-48]. Es handelt sich um ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität, bei dem die Patienten den Einfluss der belastenden krankheitsbedingten PN auf ihr physisches und psychosoziales</p>	<p>Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich in der Studie HELIOS-A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfinden bewerten. Das Messinstrument wird von den Patienten ausgefüllt, sodass die Patienten den Einfluss der belastenden krankheitsbedingten PN auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden selbst bewerten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Domänen, die u. a. die Einschränkungen in der physischen Funktion, aber auch bei Alltagsaktivitäten erheben.</p> <p>Eine Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war im Durchschnitt sowohl unter Patisiran als auch unter Vutrisiran im Vergleich zu Baseline zu beobachten, der Behandlungseffekt in Bezug auf den Norfolk-QoL-DN zu Monat 18 ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN zeigte sich dieser stabilisierende Effekt von Patisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, und auch hier ist die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen jeweils vergleichbar (siehe Modul 4A).</p> <p>Der Norfolk-QoL-DN wurde in vergangenen Verfahren zu Tafamidis (D-025), Inotersen (D-381) und Patisiran (D-391) in der gleichen Indikation durch den G-BA der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch diesen Fragenbogen wurde vom G-BA als geeignet und valide zur Bewertung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt [32, 49, 50]. Auch im Beratungsgespräch (2021-B-374) zu Vutrisiran</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde der Norfolk-QoL-DN der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet: „Der G-BA weist darüber hinaus darauf hin, dass mit dem <u>Norfolk-QoL-DN</u> ein bereits im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant und in der Indikation als <u>geeignet bewerteter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> in beiden Studien Anwendung findet und für die Nutzenbewertung somit Daten <u>für die Kategorie Lebensqualität</u> zur Verfügung stehen“ [51]. Darüber hinaus geht aus den eingereichten Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren zu Vutrisiran (D-877) hervor, dass die klinischen Experten den Norfolk-QoL-DN ebenfalls als krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität einordnen [36]. Auch die aktuellen Empfehlungen von Schilling et al. geben eine Untersuchungsempfehlung für den Norfolk-QoL-DN unter der Einordnung im Bereich Lebensqualität an [6]. Es haben sich zwischenzeitlich keine neuen Erkenntnisse ergeben, die zu einer abweichenden Einschätzung führen.</p> <p><b>Fazit:</b> Entgegen der Auffassung des IQWiG ist der Fragebogen Norfolk-QoL-DN geeignet, um in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt zu werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.24 Zeile 11ff sowie S. I.24 Zeile 22ff	<p><b>4. Berücksichtigung der Endpunkte Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Stadium, Polyneuropathy Disability (PND)-Wert und Rasch-Built Overall Disability Score (R-ODS) in der Nutzenbewertung</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG heißt es:</p> <p><b>a) FAP-Stadium und PND-Wert</b></p> <p>„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.“</p> <p><b>b) R-ODS</b></p> <p>„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.“</p> <p><b>Anmerkung Alnylam:</b> <b>Zu a) FAP-Stadien und PND-Wert</b></p>	<p><i>PND-Score und FAP-Stadium</i></p> <p>Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums der Patientinnen und Patienten wurden über den PND-Score und das FAP-Stadium per Fremdbeurteilung erfasst. Es wird dabei in folgende Stadien unterschieden:</p> <p>Der PND-Score wird in Stadium I (Sensibilitätsstörung in den Gliedmaßen ohne motorische Störung), II (eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig), IIIA (Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke), IIIB (Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken) oder IV (Rollstuhl notwendig oder bettlägerig) unterschieden.</p> <p>Das FAP-Stadium wird unterteilt in Stadium 0 (keine Beschwerden), I (keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden), II (Mobilität nur mit Gehhilfe) oder III (Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig). Gehfähigkeit, gemessen anhand des PND-Scores bzw. des FAP-Stadiums, wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die Bedeutung eines Wechsels in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. in einen niedrigen PND-Wert 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</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Einstufung der Schwere der Neuropathie und der Auswirkung auf die Mobilität der Patienten wurde in der Studie HELIOS-A eine Klassifizierung anhand der FAP-Stadien und der PND-Werte vorgenommen. Die Klassifizierung nach FAP-Stadien sowie nach PND-Wert ist laut aktuellen Therapieempfehlungen von Schilling et al. nach wie vor ein in der Indikation gängiges Verfahren, um die Schwere der durch die hATTR-Amyloidose bedingten PN einzustufen [6, 9, 52, 53]. Da die Einteilung rein objektiven Kriterien unterliegt, ist die Erhebung als valide zu bewerten. Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit einer fortgeschrittenen PN werden einem höheren FAP-Stadium bzw. PND-Wert zugeordnet. Höhere FAP-Stadien und PND-Werte bedeuten dabei stärkere Einschränkungen der patientenindividuellen Mobilität. Es bestehen die folgenden Einteilungen [54]:</p> <p><u>FAP-Stadien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 0: Asymptomatisch</li> <li>• Stadium 1: Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig; Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert</li> <li>• Stadium 2: Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen; Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik</li> </ul>	<p>die Ärztin oder den Arzt bei der Visite die Mobilität der Patientin oder des Patienten im Alltag hinreichend sicher widerspiegelt. Die im Dossier vorgelegte Auswertung des relativen Risikos (RR) der Verbesserung (Wechsel in ein niedriges FAP-Stadium bzw. zu einem niedrigeren PND-Wert) ist nicht sinnvoll interpretierbar. Die im Dossier vorgelegten Informationen zu FAP-Stadien und PND-Werten werden daher ohne Effektschätzer nur deskriptiv dargestellt. Es können somit keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.</p> <p><i>Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)</i></p> <p>Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten über 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist. Die patientenberichtete Einschätzung zur Alltagsaktivität wird als patientenrelevant angesehen. Der R-ODS wurde nicht für Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose validiert. Da Unsicherheiten bestehen, dass der R-ODS geeignet ist, die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 3: Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig; Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik in allen Gliedmaßen</li> </ul> <p><u>Skaleneinteilung des PND-Wertes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 0: Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch</li> <li>• Stadium I: Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität</li> <li>• Stadium II: Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen</li> <li>• Stadium IIIa: Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich</li> <li>• Stadium IIIb: Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich</li> <li>• Stadium IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit</li> </ul> <p>In der Studie HELIOS-A fand die Erhebung durch erfahrene Prüfärzte statt, die aufgrund der regelmäßigen Betreuung von Patienten mit hATTR-Amyloidose bedingter PN eine große Expertise bei der Verwendung dieser Messinstrumente aufweisen. Daher ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Beurteilung der Mobilität</p>	<p>hATTR-Amyloidose adäquat zu erfassen, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt „R-ODS“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>



Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Zeitpunkt der Visite auch die Mobilität im Alltag adäquat wiedergibt.</p> <p>Das FAP-Krankheitsstadium und der PND-Wert nehmen direkten Bezug auf die Mobilität des Patienten. Ist ein Patient auf zusätzliche Hilfsmittel (Gehhilfen oder Rollstuhl) im Verlauf der Behandlung angewiesen, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist daher ein Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind.</p> <p>Auch der G-BA stuft die Endpunkte FAP-Stadium und PND-Wert bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Inotersen (D-381) und Patisiran (D-391) als patientenrelevant und als für die Nutzenbewertung geeignet ein [55, 56].</p> <p><b>Zu b) R-ODS</b></p> <p>Der Fragebogen R-ODS ist ein Bewertungsinstrument zur Erhebung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrades, anhand dessen die erkrankten Patienten selbst ihre krankheitsbedingten alltäglichen Einschränkungen berichten und bewerten. Der Fragebogen umfasst 24 Fragen zur Fähigkeit, verschiedene Alltagsaktivitäten auszuführen.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für jede Antwort kann der Patient bis zu zwei Punkte erreichen; aus der Beantwortung des gesamten Fragebogens wird anschließend der Gesamt-Score gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 Punkte = unfähig, die Aktivität auszuführen</li> <li>• 1 Punkt = Ausführung der Aktivität mit Einschränkungen</li> <li>• 2 Punkte = einschränkungsfreie Ausführung der Aktivität</li> </ul> <p>Analog zum FAP-Stadium und dem PND-Wert handelt es sich bei dem R-ODS um ein Messinstrument, das ebenfalls regelmäßig im klinischen Alltag bei Patienten mit hATTR-Amyloidose eingesetzt wird und zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung essenziell ist [41, 53]. In den aktuellen Empfehlungen von Schilling et al. wird ebenfalls eine Untersuchungsempfehlung für die Anwendung des R-ODS ausgesprochen [6].</p> <p>Die Validität des Fragebogens wurde bereits in mehreren Studien untersucht und bestätigt, u. a. auch bei Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie [57]. Zudem wurde die Reliabilität auch spezifisch bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose bedingten PN untersucht. Grundlage hierfür war die pivotale Studie APOLLO, auf der die Zulassung von Patisiran beruht [58].</p> <p>Aufgrund der nachgewiesenen Validität stuft auch der G-BA bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Patisiran den Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als patientenrelevant ein und zog diesen zur Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran (D-391) im gleichen Anwendungsgebiet heran [55].</p> <p><b>Fazit:</b> Die Endpunkte FAP-Stadium, PND-Wert und R-ODS sind nach Ansicht von Alnylam sowohl patientenrelevant als auch valide und erfüllen alle Kriterien, um vom G-BA wie in der Vergangenheit in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.</p>	
<p>S. I.30, Tab. 12 sowie S.I 35 und Tab. 21– 23</p>	<p><b>5. Darstellung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</b> In den Tabellen 12 und 21 bis 23 werden die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen zusammenfassend dargestellt.</p> <p><b>Anmerkung Alnylam:</b> Im vorliegenden Dossier wurde neben der Auswertung der UE als Gesamtraten bzw. nach SOC und PT und Schweregraden auch eine Zusatzanalyse „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ dargestellt. Wie unter den allgemeinen Aspekten (Abschnitt „Sicherheitsendpunkte“) beschrieben, wurden für diese <i>post-hoc</i> durchgeführte Zusatzanalyse zuerst alle als „<i>Signs and Symptoms</i>“ dokumentierten Ereignisse des für den Patisiran-Arm berichteten aggregierten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ ermittelt. Diese Ereignisse wurden dann zusammen mit den unabhängig davon dokumentierten UEs auf SOC- und PT-Ebene analysiert, und zwar sowohl für den Patisiran- als auch für den</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vutrisiran-Arm und unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einer Infusion im CRF dokumentiert wurde. Die so gewonnenen Werte sind daher nicht identisch mit den im Studienbericht und im Hauptteil des Dossiers dargestellten Raten der jeweiligen SOC und PT. Für die Gesamtraten der UE bzw. schweren UE oder SUE ergeben sich dagegen keine Abweichungen, da es hier keine Rolle spielt, ob ein Patient aufgrund des aggregierten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder aufgrund eines Ereignisses auf Ebene der „<i>Signs and Symptoms</i>“ für die jeweiligen Gesamtraten berücksichtigt wurde.</p> <p>In Tabelle 12, aber auch in den Tabellen 21 und 23 der IQWiG-Bewertung werden die Ergebnisse der Hauptanalysen (vergleiche Tabellen 4-61 und 4-67 in Modul 4 des Dossiers) mit den Ergebnissen der Zusatzanalyse (vergleiche Anhang 4-G des Dossiers) parallel dargestellt. So werden Patienten mit einem aggregierten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (SOC „Erkrankungen des Immunsystems“) bereits in der Zusatzanalyse über die diesem PT zugrundeliegenden „<i>Signs und Symptoms</i>“ erfasst. Daher kommt es bei paralleler Darstellung der Angaben aus der Zusatzanalyse zu einer doppelten Beschreibung von Infusionsreaktionen und somit zu einem verzerrten Eindruck bezüglich der Häufigkeit der Ereignisse.</p> <p><b>Vorschlag Alnylam:</b></p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie zuvor beschrieben, basieren die Hauptanalysen und die Zusatzanalyse „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ auf unterschiedlichen Herangehensweisen und die Ergebnisse sind daher auf Ebene der SOC und PT nicht austauschbar. Um dies zu verdeutlichen, schlägt Alnylam vor, mit Fußnoten in den jeweiligen Tabellen kenntlich zu machen, dass (a) die Ergebnisdarstellung Ereignisse aus der Zusatzanalyse zu „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ (Anhang 4-G des Dossiers) umfasst und (b) die Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und des hier untergeordneten PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ in dieser Darstellung doppelt beschrieben sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Alnylam Netherlands B.V. Produktinformation – Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (zuletzt aktualisiert 02.06.2023): 2023. Aufgerufen am: 09.10.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_en.pdf).
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec\\_142201\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf).
3. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.4.2023 zur Verlängerung und Änderung der mit dem Beschluss C(2018)5777(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Onpattro - Patisiran“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2023. Aufgerufen am: 07.03.2024. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230404158752/dec\\_158752\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230404158752/dec_158752_de.pdf).
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
5. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.
6. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3(5):369-83.
7. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-31.
8. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(29):27207-13.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):31.
10. Gertz MA. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*. 2017;23(Suppl 7):S107-S12.
11. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Stand: August 2023). 2023.
12. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;362:266-71.
13. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.

14. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*. 2016;263(5):916-24.
15. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*. 2013;20(12):1539-45.
16. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*. 2017;264(2):268-76.
17. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2023). 2023.
18. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):22-31.
19. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *European Journal of Neurology*. 2020;27(8):1374-81.
20. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2023). 2023.
21. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
22. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*. 2021;20(1):49-59.
23. Wixner J, Ueda M, Marques Junior W, Dalia S, Yureneva E, Kwok C, et al. Patisiran Global Open-Label Extension Study at 36 Months: Effect of Long-Term Treatment on Mortality and Ambulatory Function in Patients with hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (Oral Presentation OP044 auf dem XVIII Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA); 4-8. September 2022 in Heidelberg). 2022.
24. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2022:1-9.
25. Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vutrisiran (Amvuttra®), Modul 4 A, Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2: 2022. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022\\_10\\_13\\_Modul4A\\_Vutrisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022_10_13_Modul4A_Vutrisiran.pdf).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Vutrisiran-D-877.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Vutrisiran-D-877.pdf).
27. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin

- Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022. VERTRAULICH 2022.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)): 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
  29. Alnylam Netherlands B.V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
  30. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(4):473-81.
  31. Lin H, Merkel M, Hale C, Marantz JL. Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(5):289-300.
  32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Patisiran-D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf).
  33. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Vyndaqel – tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294: 2011. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  34. Pfizer. Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
  35. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021;28(2):91-9.
  36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V: Vutrisiran: 2023. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9767/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9767/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_ZD.pdf).
  37. Merkel M, Danese D, Chen C, Wang J, Wu A, Yang H, et al. Indirect treatment comparison (ITC) of the efficacy of vutrisiran and tafamidis for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2023:1-10.
  38. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016;21(1):5-9.
  39. Hund E. Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *The Application of Clinical Genetics*. 2012;5:37-41.



40. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative Sensation and Autonomic Test Abnormalities in Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy. *Muscle & Nerve*. 2009;40(3):363-70.
41. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS<sup>®</sup>). *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015;20(3):319-27.
42. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9(1):61.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 07.03.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11\\_Wortprotokoll\\_Patisiran\\_D-391.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11_Wortprotokoll_Patisiran_D-391.pdf).
44. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of Community Genetics*. 2018;9(1):93-9.
45. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurology and Therapy*. 2018;7(2):349-64.
46. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: Initial Report on Clinical Manifestations in Patients with Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(1):63-76.
47. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI. German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(6):1075-86.
48. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2014;19(2):104-14.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotersen-D-381.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf).
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine: 2012. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf).
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-374. VERTRAULICH. 2022.
52. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*. 2015;47(8):625-38.
53. Adams D, on behalf of the European Network for T-F. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*. 2016;29(Suppl 1):S1–S2.

54. 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 Protocol ALN-TTRSC02-002 – Dated 19 February 2021. VERTRAULICH. 2021.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen: 2019. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf).
57. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). European Journal of Cancer. 2013;49(13):2910-8.
58. Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S. Measurement Properties of the Rasch-built Overall Disability Scale in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis with Polyneuropathy (Posterpräsentation auf 22. ISPOR 2017; 20.-24. Mai in Boston). 2017.

## 5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. März 2024
Stellungnahme zu	Patisiran/Onpattro®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Patisiran (Onpattro®) nehmen.</p> <p>Patisiran ist angezeigt zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.</p> <p>AstraZeneca plant ein neues Produkt zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie auf den Markt zu bringen und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1	<p>Anmerkung: <u>Zu Abschnitt 1.2 – Verlauf des Projektes</u> <i>Einbindung externer Sachverständiger</i></p> <p>Zunächst begrüßt AstraZeneca, dass die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgt ist (1).</p> <p><i>Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen</i></p> <p>Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossierbewertung) direkt Betroffene (Patient:innen) sowie auch Patient:innenorganisationen ein, um die Patient:innenperspektive mit in die Bewertung des möglichen Zusatznutzens einfließen zu lassen. Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie (1).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich begrüßt AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG, direkt Betroffene sowie Patientenvertreter:innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in dem das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher widerspiegelt werden. Dementsprechend befürwortet AstraZeneca prinzipiell auch den Versuch des IQWiG, Betroffene beziehungsweise Patient:innenorganisationen im Verfahren zu Patisiran einzubinden. Eine Rückmeldung der angefragten Parteien erfolgte jedoch nicht (1).</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patient:innensicht bei dem nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, insbesondere vor dem Hintergrund des Schweregrads der Erkrankung und dem damit einhergehenden großen Leidensdruck für die Betroffenen, essentiell ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca fordert, dass größere Bemühungen unternommen werden, die Patient:innensicht in der Nutzenbewertung des IQWiG regelhaft abzubilden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. [www.g-ba.de/downloads/92-975-7232/2023-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Patisiran\\_D-993.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-7232/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Patisiran_D-993.pdf)

### 5.3 Stellungnahme des BPI e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro)
Stellungnahme von	<i>BPI e.V.</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der BPI e.V. nimmt zum Verfahren unter der Vorgangsnummer 2023-12-01-D-993 wie folgt Stellung:</p> <p>Bei der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) handelt es sich um eine seltene und schnell fortschreitende Erkrankung, die mit erheblichen körperlichen Einschränkungen und Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Unbehandelt endet diese Erkrankung tödlich. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im TTR-Gen, die zu Fehlfaltungen des Transthyretins und zur Ablagerung von Amyloidfibrillen führen.</p> <p>Das Behandlungsziel besteht daher in einer frühzeitigen Behandlung mit einem zielgerichteten Arzneimittel zur Verhinderung weiterer Amyloid-Ablagerungen, einem Progressionsstopp sowie der Vermeidung möglicher unumkehrbarer Schäden bei den betroffenen Patienten und Patientinnen.</p> <p>Vutrisiran und Patisiran sind zwei vielversprechende Wirkstoffe, die auf der RNA-Interferenz basieren und das Potenzial haben, den Krankheitsverlauf bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zu verlangsamen. Die HELIOS-A-Studie stellt einen Meilenstein dar, da sie die einzige direkt vergleichende Untersuchung in diesem Anwendungsgebiet ist.</p> <p>Die vom IQWiG festgestellten Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils der beiden Wirkstoffe können u.a. auf die unterschiedliche Verabreichung zurückzuführen sein: Vutrisiran wird subkutan injiziert, während Patisiran eine intravenöse Infusion mit Prämedikation erfordert. Trotzdem zeigt sich im Verlauf der Zeit bei Patisiran eine Abnahme der Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran hat sich als vergleichbar erwiesen, wobei Langzeitdaten verfügbar sind, die die anhaltende Wirksamkeit von Patisiran bestätigen. Es ist interessant zu bemerken, dass Patisiran bereits seit 2018 in der klinischen Versorgung etabliert ist und sich daher als eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie etabliert hat. Diese Entwicklungen bieten Hoffnung, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu stabilisieren oder sogar zu verbessern.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.21/ I.22	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG ordnet in seiner Bewertung den patientenberichteten Fragebogen Norfolk QoL-DN der Morbidität zu.</p> <p>Der patientenberichtete Fragebogen Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN) ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie. Dieser Fragebogen wurde in vorangegangenen Bewertungsverfahren, darunter auch in dem ersten Verfahren für Patisiran, in der Indikation hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie als Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als patientenrelevant und valide anerkannt. Diese Einordnung als Endpunkt in der Dimension Lebensqualität wurde von klinischen Experten in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung in der Nutzenbewertung von Vutrisiran bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einordnung des patientenberichteten Fragebogens Norfolk QoL-DN als Endpunkt in der Dimension Lebensqualität.</p>	<p><i>Norfolk QoL-DN</i></p> <p>Der 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. Der pharmazeutische Unternehmer 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. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.</p>

Stellungnehmer: BPI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Patisiran (Onpattro)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Patisiran (Onpattro) von Alnylam Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2019 stuft der G-BA den Zusatznutzen als beträchtlich ein. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Vutrisiran fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Vergleich zu Vutrisiran. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Patisiran D-993**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 12:32 Uhr bis 12:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alnylam Germany GmbH**:

Herr Dr. Gruppe

Herr Dr. Bäumer

Frau Dr. Becker

Herr Hansen

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Jensen

Herr Ritter

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:32 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst Entschuldigung, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Patisiran nach Überschreiten der 30 Millionen Euro-Grenze, hier Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1 oder 2.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsunternehmers, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer AstraZeneca und als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Stellungnahmen von Klinikern haben wir keine bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany müssten anwesend sein Herr Dr. Gruppe, Herr Dr. Bäumer, Frau Dr. Becker und Herr Hansen, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken, für AstraZeneca Frau Jensen und Herr Ritter sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU? – Herr Hansen, bitte.

**Herr Hansen (Alnylam Germany):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung und die Gelegenheit, heute zur erneuten Nutzenbewertung von Patisiran nach Überschreitung der Umsatzgrenze Stellung zu beziehen. Zu Beginn möchten wir uns als Team gerne persönlich vorstellen. Mein Name ist Christian Hansen. Ich bin der Geschäftsführer der Alnylam Germany GmbH und schon sehr gespannt auf die heutige Diskussion. Herr Professor Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich das Wort jetzt an meine Kolleginnen und Kollegen übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. Bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Guten Tag. Mein Name ist Verena Becker, und ich verantworte bei der Alnylam Germany GmbH den Bereich Market Access.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany):** Mein Name ist Daniel Bäumer. Ich bin Medical Affairs Manager bei der Firma Alnylam und verantworte den Bereich der Amyloidose in der Abteilung Medizin.

**Herr Dr. Gruppe (Alnylam Germany):** Mein Name ist Traugott Gruppe. Ich bin der Medizinische Direktor der Alnylam Germany GmbH und verantworte den gesamten medizinischen Bereich. Damit gebe ich gern zurück an Herrn Hansen.

**Herr Hansen (Alnylam Germany):** Vielen Dank. Nachdem wir uns vorgestellt haben, würde ich jetzt weitermachen. – Alnylam ist Vorreiter in der Entwicklung von Medikamenten, die auf der RNA-Interferenztechnologie beruhen. Die RNA-Interferenz ist ein natürlicher biologischer Vorgang, mit dem unsere Zellen Gene reversibel regulieren bzw. stilllegen können. Für diese Entdeckung wurde den Forschern Fire und Mello 2006 der Nobelpreis verliehen. Alnylam hat diese bahnbrechenden wissenschaftlichen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in zugelassene Therapien für Erkrankungen mit einem hohen therapeutischen Bedarf umgesetzt. Heute wollen wir über das Arzneimittel Patisiran sprechen.

Patisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose oder in Kurzform hATTR mit Polyneuropathie in den Stadien 1 und 2. Patisiran wurde bereits 2019 als Orphan Drug bewertet und hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekommen. Nun haben wir nach Überschreiten der Umsatzgrenze ein Volldossier mit direktvergleichenden Daten gegenüber der zVT Vutrisiran eingereicht, das Gegenstand der heutigen Diskussion ist. Zunächst würde ich gern noch einige einleitenden Worte zur hATTR-Amyloidose sagen:

Ursache für die Entstehung dieser Erkrankung sind Mutationen im für Transthyretin-kodierenden Gen. Diese Mutationen sind dafür verantwortlich, dass das homotetramere Transthyretin fehlgefaltet und instabil wird und dadurch die Entstehung von Amyloidfibrillen begünstigt wird, die sich dann kontinuierlich im gesamten Körper ablagern können und so zu einem Funktionsverlust der betroffenen Organe führen. Häufig sind dabei periphere Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herz und andere innere Organe sowie die Augen betroffen. Wir haben es hier mit einer sehr seltenen und aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung zu tun. Unbehandelt versterben die Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Jahre nach ihrer Diagnose. Weil das Krankheitsbild der hATTR-Amyloidose sehr heterogen ist, wird zudem eine zeitnah korrekte Diagnosestellung erschwert.

Durch die rasch fortschreitende Polyneuropathie, die damit einhergehende Muskelschwäche und die schmerzhaften Sensitivitätsstörungen sind die Patientinnen und Patienten zunehmend in ihrer Mobilität eingeschränkt, beginnend mit der Notwendigkeit von Gehhilfen bis zur Bettlägerigkeit. Hinzu kommen beispielsweise auch autonome Dysfunktionen, die unter anderem zu Durchfall im Wechsel mit Verstopfung führen können, bis hin zur Mangelernährung und dramatischem Gewichtsverlust. Die Patientinnen und Patienten sind daher in ihrem Alltag, in ihrem Berufsleben und allgemein in ihrer Selbstständigkeit massiv eingeschränkt und leiden unter den physischen Beschwerden, aber auch unter den psychischen Belastungen. Auch für pflegende Angehörige ist die Erkrankung sehr belastend. Da die hATTR-Amyloidose stark progredient ist, ist das oberste Therapieziel, die Erkrankung so früh wie möglich zu stoppen, die polyneuropathischen Symptome zu stabilisieren und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Patisiran war das erste Arzneimittel, das den Krankheitsprozess nicht nur verzögern, sondern nachweislich stoppen konnte. Auf dem kausalen Mechanismus der RNA-Interferenz inhibiert Patisiran die Synthese des krankheitsauslösenden TTR-Proteins. Seit 2022 steht mit Vutrisiran ein weiteres RNA-Interferenz-Arzneimittel zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung. Im vorliegenden Dossier haben wir Daten aus der HELIOS-A-Studie vorgelegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran und Patisiran untersucht wurden. Die Daten aus dem Dossier belegen, dass Patisiran und Vutrisiran einen vergleichbar positiven Behandlungseffekt auf alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte haben. Sowohl Patisiran als auch Vutrisiran konnten in der vorliegenden Studie die polyneuropathischen Symptome, die Mobilität, die Lebensqualität, den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad und den Ernährungszustand der Patientinnen und Patienten stabilisieren oder sogar verbessern. So wird das primäre Behandlungsziel bei Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowohl durch Patisiran als auch Vutrisiran erreicht.

Die gute Wirksamkeit von Patisiran konnte mittlerweile in einer globalen Studie zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden. Die Stabilisierung der Erkrankung hält über einen Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten an. Patientinnen und Patienten, die zuvor in der pivotalen Patisiran-Studie APOLLO Placebo erhielten, profitierten ebenfalls von der Therapie mit Patisiran, und ihr Zustand stabilisierte sich. Dabei zeigte sich auch, dass ein verzögerter Behandlungsstart mit Patisiran mit einer geringeren Überlebensrate und einer schlechteren Mobilität verknüpft ist.

Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte zeigte sich in der HELIOS-A ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der Ebene der Gesamtraten war das bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Fall. Dieser Unterschied ist zum Teil auf infusionsbedingte Reaktionen unter Patisiran zurückzuführen und kann mit der intravenösen Anwendung und der erforderlichen Prämedikation in Zusammenhang gebracht werden. Anhand dieser Extensionsstudie und der globalen Langzeitstudie konnte allerdings gezeigt werden, dass diese Infusionsreaktionen am häufigsten in den ersten drei Monaten der Behandlung auftraten und im Laufe der Zeit in ihrer Frequenz abnehmen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die meisten unerwünschten Ereignisse unter der langfristigen Behandlung mit Patisiran milder oder moderater Natur waren.

Zusammenfassend wird unter beiden RNAi-Therapien – Patisiran und Vutrisiran – die Krankheitsprogression aufgehalten. Die polyneuropathische Symptomatik und die Lebensqualität können bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum Behandlungsbeginn stabilisiert oder sogar verbessert werden. So wird das primäre Behandlungsziel bei der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowohl durch Patisiran als auch Vutrisiran erreicht. Trotz der Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber Vutrisiran ist Patisiran insgesamt gut verträglich. Das Sicherheitsprofil und der Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen sind den Behandlern bekannt.

Damit sind wir am Ende der Einführung angekommen, und ich danke Ihnen zunächst für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Hansen. Wir haben die Dossierbewertung zur Kenntnis genommen. Wir wissen, die erste Bewertung hat auf der Basis einer Studie stattgefunden, in der Patisiran mit Placebo verglichen wurde. Jetzt haben wir die HELIOS-A-Studie, Vutrisiran versus Patisiran. Aus dieser Studie ist umgekehrt für Vutrisiran ein geringer Zusatznutzen abgeleitet worden, weil es bei den Nebenwirkungen günstigere Profile gibt, als wir sie beim Patisiran sehen. Folgerichtig sieht das IQWiG einen geringeren Nutzen wegen der Nachteile, die bei dem anderen Wirkstoff, der auch aus ihrem Hause kommt, einen positiven Effekt gezeigt haben. Deshalb würde uns interessieren: Sie sind gerade darauf eingegangen und haben gesagt, es sind Reaktionen, die in Verbindung mit der Injektion stehen, die in irgendeiner Form beherrschbar sind und schnell abklingen. Wie bewerten Sie konkret die aufgetretenen Nachteile bei den Nebenwirkungen von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran? Wie gesagt, beim Vutrisiran sind exakt diese Punkte die Begründung für den geringen Zusatznutzen, und deshalb muss man eine gewisse intellektuelle Flexibilität aufbringen, doppelter Rittberger mit Salto nach vorne, um das in irgendeiner Form miteinander in Einklang zu bringen und zu sagen, trotzdem haben wir da Effekte, die identisch sind. – Herr Bäumer hat sich gemeldet. Bitte schön Herr Bäumer.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany):** Wir sehen in den Langzeitdaten, die Herr Hansen erwähnt hat, dass diese unerwünschten Ereignisse zur Infusion vor allen Dingen bei den Ersteinstellungen erfolgen und sich in den folgenden Monaten verringern, verbessern. Das heißt, die Einstellungsmöglichkeiten, die die Fachinformation aufgibt, die Reduktion der Prämedikation, die Verlängerung der Infusionsdauer sind hier die Gründe. Das haben wir aus den Langzeitdaten gelernt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Aber sie sind vorhanden. Sie gehen irgendwann weg, aber sie sind vorhanden.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany):** Sie sind vorhanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Frau Bickel bitte, KBV.

**Frau Bickel:** Sie haben auch einen Nachteil bei den SUE. Sie gehen immer auf die infusionsbedingten Reaktionen ein. Könnten Sie die SUE noch einmal erläutern? Waren das alles infusionsbedingte Reaktionen, oder was verbirgt sich unter den SUE? Da gab es diesen Nachteil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? Ich sehe in versteinerte Gesichter. – Jetzt haben wir Frau Dr. Becker. Bitte schön.

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es so, dass drei von zehn berichteten Infusionsreaktionen schwerwiegend waren. Die Infusionsreaktionen können sicherlich nur einen Teil dieser Unterschiede erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, das ist nicht sehr tiefgehend, oder?

**Frau Bickel:** Ja gut, aber es war auch meine Vermutung, dass es nicht nur die infusionsbedingten Reaktionen sind, die die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ausmachen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink vom IQWiG wird uns mehr dazu sagen, dann Frau Teupen. Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Genau. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hat es sich überwiegend um Infektionen als schwerwiegende Infektionen, um parasitäre Erkrankungen gehandelt. Es waren einige Ereignisse Zellulitis an der Infusionsstelle dabei, aber überwiegend waren die nicht durch diese Infusionsreaktionen begründet. Man muss auch sagen, wir haben die Infusionsreaktionen in dem Sinne in der Bewertung nicht angeschaut, weil die Operationalisierung nicht adäquat war. Das heißt, wenn sie aufgetreten sind, sind sie in den einzelnen PTs gewesen. Das waren primär diese Infektionen und parasitäre Erkrankungen wie auch Herzerkrankungen, insbesondere schwerwiegende Herzinsuffizienzereignisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Dazu Herr Bäumer als Replik, dann Frau Teupen.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany):** Ich möchte zu der Infusion Stellung nehmen: Wir haben einmal eine Infusion, die vergleichbar ist, wenn man IgE-Antikörperinfusionen nimmt, die durchaus auftreten können, und wir haben das Medikament an sich, das durch die Lipidvesikel, in die es eingepackt ist, immunogen wirken kann. Dafür ist aber die Prämedikation vorhanden, die das im Prinzip verhindern soll. Das heißt, es gibt hier eine Gemengelage von unerwünschten Ereignissen, also Infusion, Medikament.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe jetzt Frau Teupen, dann wieder Frau Bickel.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Erfassung der Lebensqualität mit dem Norfolk Diabetic Neuropathy-Instrument und andere Endpunkte, die Sie als patientenrelevant sahen. Bei der Erstbewertung war noch der Norfolk-Lebensqualitätsbogen. Können Sie sagen, weil das mehrmals in Stellungnahmen kam, warum Sie sehen, dass der Norfolk doch eher der Lebensqualität zuzuordnen wäre anstatt der Morbidität? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dr. Becker.

**Frau Dr. Becker (Alnylam Germany):** Der Norfolk-Lebensqualitätsfragebogen ist ursprünglich für die diabetische Neuropathie entwickelt worden und wurde dann auch bei der hATTR-Amyloidose bestätigt. In der bisherigen Spruchpraxis des G-BA wurde dieser Fragebogen immer der Lebensqualität zugeordnet. Diese Zuordnung wurde im Stellungnahmeverfahren zu Vutrisiran von den klinischen Experten eindrücklich bestätigt, ebenso in den Beratungsgesprächen zu Vutrisiran Anfang 2022 vom G-BA. Seitdem haben sich keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben, die diese Zuordnung anders aussehen lassen würden.

Vielleicht kurz zu der Frage, was da genau abgefragt wird: Dieser Fragebogen stellt die subjektive Wahrnehmung der Symptomatik der Patientinnen und Patienten dar, von den Patienten selbst berichtet, misst aber zudem die gesellschaftliche und soziale Komponente.

Die klinischen Experten haben sich dahin gehend geäußert, dass beispielsweise viele der Fragen in dem Norfolk-Lebensqualitätsfragebogen denen des SF-36 Fragebogens ähnlich sind. Dieser Fragebogen wird auch zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen und anerkannt. Beispiele für Fragen, die auf diese gesellschaftliche und soziale Komponente eingehen, sind Fragen dahin gehend, wie sich die Erkrankung, beispielsweise die körperliche Gesundheit, aber auch die seelischen Probleme auf normale soziale Aktivitäten, aber auch auf den Beruf ausüben. Insofern sehen nicht nur wir als Unternehmer diesen Fragebogen der Lebensqualität zugeordnet. Das ist auch in der internationalen Praxis ein anerkannter Fragebogen zur Lebensqualität, der in den klinischen Studien standardmäßig herangezogen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Becker. – Frau Teupen, war das ausreichend?

**Frau Teupen:** Ja, das war ausreichend. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, dann habe ich jetzt Frau Bickel, danach Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Bickel:** Leider sind keine Kliniker anwesend, aber ich möchte die Frage trotzdem gerne stellen. Wer kommt heutzutage noch für Patisiran infrage? Das Vutrisiran wird subkutan alle drei Monate gegeben, während das Patisiran alle drei Wochen intravenös verabreicht wird. Hinzu kommen diese SUE, die Nachteile bei den Nebenwirkungen. Dazu die Frage: Werden neue Patienten überhaupt auf Patisiran eingestellt, oder wer kommt aus Ihrer Sicht für Patisiran noch infrage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte darauf antworten? – Herr Bäumer, bitte.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam Germany):** Patisiran ist seit langer Zeit im Einsatz, und die Kliniker kennen dieses Medikament sehr genau. Wenn beispielsweise ein Patient für Vutrisiran aufgrund von Arthralgien zum Beispiel nicht infrage kommt, dann ist diese zweite Therapieoption, das Patisiran, genau das richtige Medikament.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Ich wollte noch kurz etwas zur Einordnung des Norfolk Quality of Life DN-Fragebogens sagen. Wir haben den auch herangezogen. Aber die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist mehrdimensional mit den verschiedenen physischen, psychischen und sozialen Komponenten. Das Instrument stellt primär auf die physische Komponente ab. Die psychische und die soziale sind hier nur sehr untergeordnet abgebildet. Deshalb ist es nach wie vor für uns ein Fragebogen, der die Symptomatik abbildet. So hat es der G-BA im letzten Verfahren zu Vutrisiran eingeschätzt, um das noch einmal klarzustellen, weil Sie auf die bisherige Spruchpraxis des G-BA abgestellt haben. Zuletzt wurde der dort bei der Symptomatik einsortiert. Das wollte ich an dieser Stelle nur ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink, für diese Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen? – Es gibt keine mehr. Das hätte mich auch gewundert. Dann würde ich, Herr Hansen, wenn Sie möchten, Ihnen, nachdem Sie eingeleitet haben, die Möglichkeit zu einem Schlusswort geben.

**Herr Hansen (Alnylam Germany):** Vielen Dank für die spannenden Fragen und die Diskussion, die wir hatten. Ich würde es gerne noch einmal kurz zusammenfassen: Die Transthyretin-Amyloidose ist eine rasch fortschreitende, heterogene, tödlich verlaufende Erkrankung, die mit schweren Einschränkungen für Patientinnen und Patienten verbunden ist. Ziel der Behandlung sind ein nachhaltiger Stopp der Krankheitsprogression und der Erhalt von Lebensqualität, über die wir uns gerade umfangreich ausgetauscht haben. Diese Ziele werden mit den beiden RNAi-Therapien Patisiran und Vutrisiran erreicht. Die polyneuropathische

Symptomatik und die Lebensqualität können bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum Behandlungsbeginn stabilisiert oder sogar verbessert werden.

Ich würde gerne noch einmal auf die Langzeitdaten hinweisen. Patisiran spielt in der Patientenversorgung seit 2019 eine wichtige Rolle. Wir können mit Patisiran Patientinnen und Patienten eine gute Alternative anbieten, die nicht für eine Behandlung mit Vutrisiran infrage kommen. Dazu gibt es Daten, diese globale Studie zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit, die einen Zeitraum von bis zu 54 Behandlungsmonaten überblicken. Zudem haben wir am Ende das Ergebnis, und darauf kommt es an, dass sich für Patientinnen und Patienten, die mit Patisiran behandelt werden, die Leistungsfähigkeit verbessert und sie am Ende ein selbstbestimmteres Leben mit einer verbesserten Lebensqualität führen können. – Damit bin ich am Ende der Zusammenfassung angekommen und danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Danke an die Fragesteller. Damit schließen wir diese Anhörung. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Ich unterbreche an dieser Stelle die Sitzung bis 13:30 Uhr, nicht ohne Ihnen noch einen schönen Resttag zu wünschen. Dann geht es mit den nächsten vier Anhörungen weiter. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-055 Patisiran**

Stand: Mai 2023

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Patisiran

[zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Leber- bzw. Herztransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
- Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
- Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.
Vutrisiran N07XX18 Amvuttra®	Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-055 (Patisiran)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 17. April 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen.....	14

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hereditäre Transthyretin-Amyloidose durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.03.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 276 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Magrinelli F et al., 2020 [2].**

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy.

#### **Fragestellung**

To assess and compare the efficacy, acceptability, and tolerability of disease-modifying pharmacological agents for familial amyloid polyneuropathies (FAPs).

#### **Methodik**

##### Population:

- people aged 18 years or older, of either gender, with a diagnosis of FAP based on clinical or neurophysiological evidence of polyneuropathy, or both, and positive DNA testing for TTR, APOAI, GEL, or B2M gene mutations, irrespective of biopsy confirmation of amyloid deposits. We included people with FAP as the leading cause of their neuropathy

##### Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention

##### Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

##### Endpunkte:

- Disability due to FAP progression, Severity of peripheral neuropathy, Change in modified body mass index (mBMI), Quality of life, Severity of depression, Adverse events, Number of participants who died during the trial

##### Recherche/Suchzeitraum:

- On 18 November 2019: the Cochrane Neuromuscular Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and Embase

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- four RCTs involving 655 people with TTR-FAP

##### Charakteristika der Population:

- Siehe Ergebnisteil

### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adams 2018	+	+	+	?	+	+	?
Benson 2018	+	+	+	?	?	+	?
Berk 2013	+	+	+	+	-	+	+
Coelho 2012	+	+	+	?	-	+	?

### Studienergebnisse:

- Note: The trials investigated different drugs versus placebo and we did not conduct a meta-analysis.
  - Hinweis FBMed: Drei Studien untersuchten zugelassene AM. Diese sind in der Ergebnisdarstellung extrahiert.
- One RCT compared **tafamidis** with placebo in early-stage TTR-FAP (128 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. After 18 months, tafamidis might reduce progression of peripheral neuropathy slightly more than placebo (Neuropathy Impairment Score (NIS) in the lower limbs; mean difference (MD) -3.21 points, 95% confidential interval (CI) -5.63 to -0.79;  $P = 0.009$ ; low-certainty evidence). However, tafamidis might lead to little or no difference in the change of quality of life between groups (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) total score; MD -4.50 points, 95% CI -11.27 to 2.27;  $P = 0.19$ ; very low-certainty evidence). No clear between-group difference was found in the numbers of participants who died (risk ratio (RR) 0.65, 95% CI 0.11 to 3.74;  $P = 0.63$ ; very low-certainty evidence), who dropped out due to adverse events (RR 1.29, 95% CI 0.30 to 5.54;  $P = 0.73$ ; very low-certainty evidence), or who experienced at least one severe adverse event during the trial (RR 1.16, 95% CI 0.37 to 3.62;  $P = 0.79$ ; very low-certainty evidence).
- One RCT compared **patisiran** with placebo (225 randomised participants). After 18 months, patisiran reduced both progression of disability (Rasch-built Overall Disability Scale; least-squares MD 8.90 points, 95% CI 7.00 to 10.80;  $P < 0.001$ ; moderate-certainty evidence) and peripheral neuropathy (modified NIS plus 7 nerve tests - Alynlam version; least-squares MD -33.99 points, 95% CI -39.86 to -28.13;  $P < 0.001$ ; moderate-certainty evidence) more than placebo. At month 18, the change in quality of life between groups

favoured patisiran (Norfolk QOL-DN total score; least-squares MD -21.10 points, 95% CI -27.20 to -15.00;  $P < 0.001$ ; low-certainty evidence). There was little or no between-group difference in the number of participants who died (RR 0.61, 95% CI 0.21 to 1.74;  $P = 0.35$ ; low-certainty evidence), dropped out due to adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.13 to 0.82;  $P = 0.017$ ; low-certainty evidence), or experienced at least one severe adverse event (RR 0.91, 95% CI 0.64 to 1.28;  $P = 0.58$ ; low-certainty evidence) during the trial.

- One RCT compared **inotersen** with placebo (172 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. From baseline to week 66, inotersen reduced progression of peripheral neuropathy more than placebo (modified NIS plus 7 nerve tests - Ionis version; MD -19.73 points, 95% CI -26.50 to -12.96;  $P < 0.001$ ; moderate-certainty evidence). At week 65, the change in quality of life between groups favoured inotersen (Norfolk QOL-DN total score; MD -10.85 points, 95% CI -17.25 to -4.45;  $P < 0.001$ ; low-certainty evidence). Inotersen may slightly increase mortality (RR 5.94, 95% CI 0.33 to 105.60;  $P = 0.22$ ; low-certainty evidence) and occurrence of severe adverse events (RR 1.48, 95% CI 0.85 to 2.57;  $P = 0.16$ ; low-certainty evidence) compared to placebo. More dropouts due to adverse events were observed in the inotersen than in the placebo group (RR 8.57, 95% CI 1.16 to 63.07;  $P = 0.035$ ; low-certainty evidence).
- There were no studies addressing apolipoprotein AI-FAP, gelsolin-FAP, and beta-2-microglobulin-FAP.

### Fazit der Autoren

Evidence on the pharmacological treatment of FAPs from RCTs is limited to TTR-FAP. No studies directly compare disease-modifying pharmacological treatments for TTR-FAP. Results from placebo-controlled trials indicate that tafamidis, diflunisal, patisiran, and inotersen may be beneficial in TTR-FAP, but further investigations are needed. Since direct comparative studies for TTR-FAP will be hampered by sample size and costs required to demonstrate superiority of one drug over another, long-term non-randomised open-label studies monitoring their efficacy and safety are needed.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Zhao Y et al., 2019 [3].

Tafamidis, a noninvasive therapy for delaying transthyretin familial amyloid polyneuropathy: systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

This systematic literature review and meta-analysis evaluated the efficacy and safety of tafamidis in TTR-FAP patients, with the aim of improving the evidence-based medical evidence of this treatment option for TTP-FAP

#### Methodik

##### Population:

- patients diagnosed with TTR-FAP

### Intervention/Komparator:

- tafamidis self-administered once daily as a 1:1 meglumine salt or matching placebo

### Endpunkte:

- Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs (NIS-LL), Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life (TQOL) score, modified body mass index (mBMI),

### Recherche/Suchzeitraum:

- through to May 31, 2018 in the following databases: MEDLINE, PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Skala.
  - Hinweis: Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six Studies

### Charakteristika der Population:

Reference (year)	Sample size, males		Age, years		Symptom duration, months		Clinical stage	Follow-up period, months
	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo	Tafamidis	Placebo		
Barroso et al., 2017 <sup>31</sup>	38 (18)	37 (16)	40.7±14.1	38.6±13.8	45.2±55.3	38.6±34.6	Early	72
Coelho et al., 2013 <sup>30</sup>	38 (17)	33 (15)	44.3±15.0	33.0±14.6	94.8±84.1	61.4±40.7	Not reported	30
Suhr et al., 2014 <sup>29</sup>	38 (17)	33 (15)	43.0±14.6	40.5±14.4	76.5±83.7	42.8±40.4	Not reported	30
Keohane et al., 2017 <sup>27</sup>	48	44	-	-	-	-	Early	18
Gundapaneni et al., 2018 <sup>28</sup>	64 (30)	61 (30)	39.8±12.7	38.4±12.9	47.0±48.4	34.7±32.9	Not reported	12
Coelho et al., 2012 <sup>32</sup>	64 (32)	61 (26)	39.8±12.7	38.4±12.9	47.0±48.4	34.7±32.9	Early	18

Data are mean±SD values.

### Qualität der Studien:

Reference (year)	Randomization	Concealment of allocation	Double blinding	Withdrawals and dropouts	Jadad score
Barroso et al., 2017 <sup>31</sup>	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2013 <sup>30</sup>	2	1	2	1	6
Suhr et al., 2014 <sup>29</sup>	2	1	2	1	6
Keohane et al., 2017 <sup>27</sup>	2	1	2	1	6
Gundapaneni et al., 2018 <sup>28</sup>	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2012 <sup>32</sup>	2	1	2	1	6

### Studienergebnisse:

- The tafamidis group showed smaller changes from baseline in the Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs [mean difference (MD)=-3.01, 95% confidence interval (CI)=-3.26 to -2.75, p<0.001] and the Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life score (MD=-6.67, 95% CI=-9.70 to -3.64, p<0.001), and a higher modified body mass index (MD=72.45, 95% CI=69.41 to 75.49, p<0.001), with no significant difference in total adverse events [odds ratio (OR)=0.69, 95% CI=0.35 to 1.35, p= 0.27].
- The incidence of adverse events did not differ between tafamidis and placebo treatment except for fatigue (OR=0.13, 95% CI=0.02 to 0.72, p=0.02) and hypesthesia (OR=0.16, 95% CI=0.03 to 0.92, p=0.04).

### **Fazit der Autoren**

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of six RCTs has demonstrated that tafamidis exhibits a slower neurologic disease progression and better preservation of nutritional status and quality of life. The rate of adverse events did not differ between the patients in the tafamidis and placebo groups. These findings indicate that tafamidis might be a safer noninvasive option for patients with TTR-FAP.

### 3.3 Leitlinien

**Condoluci A et al., 2021 [1].**

*Swiss Amyloidosis Network (SAN)*

Management of transthyretin amyloidosis.

#### Zielsetzung/Fragestellung

The recommendations will improve outcomes and quality of life for patients with ATTR amyloidosis.

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Keine Angabe ob Patienten involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A global review of these guidelines is planned every 3 years with a formal meeting of all the involved experts.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- literature search using Medline publications from January 1980 to April 2021

#### LoE/GoR

Classes of recommendations.

Class	Definition	Wording
I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended
II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective and in some cases may be harmful	Is not recommended

**Table 2:**

Levels of evidence.

Level of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomised clinical trials or meta-analyses.
B	Data derived from a single randomised clinical trial or large nonrandomised studies.
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

## Recommendations

Recommendation	Level
<b>Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)</b>	
A comprehensive initial work-up in a centre experienced in diagnosis and treatment of patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A low threshold for genetic testing in patients with suspected ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A biopsy of the organ mainly involved, the gastrointestinal tract, the accessory salivary glands or an abdominal fat aspirate for detection of amyloid should be considered in suspected systemic ATTR amyloidosis.	Ila, C
For patients with systemic ATTR amyloidosis, TTR amyloid detection and characterisation in one anatomical site is sufficient to make the diagnosis.	I, C
A positive bone scintigraphy (Perugini score grade 2 or higher) can substitute tissue biopsy for diagnosing ATTRv amyloidosis with cardiac involvement in the absence of concomitant monoclonal gammopathy, but false negative results can occur.	I, B
Genetic counselling for all patients with hereditary amyloidosis is recommended	I, C
Genetic counselling should be coordinated by amyloidosis specialists together with a certified genetic counselling centre.	I, C
Pre-symptomatic testing should be considered.	Ila, C
Cardiac and neurological staging of all patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, B
Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland.	I, B
Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi; patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance.	Ila, C
Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective	Ila, C
Clinical and biological follow-up in specialised centres every 3–6 months is recommended, including a comprehensive follow-up with disability and QOL questionnaires, and a standardised cardiological and neurological work-up	I, C
A standardised ophthalmological assessment is recommended every 1–2 years.	I, C
SAN recommends that the lead for patient follow-up should be cardiological for patients with predominantly cardiac manifestations, and neurological for patients with predominantly neurological manifestations.	I, C
<b>Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)</b>	
Interdisciplinary discussion of the results obtained during the screening for monoclonal gammopathy with specialists in haemato-oncology should be considered.	Ila, C
The following screening panel for monoclonal gammopathy should be considered: serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain measurement and urine immunofixation.	Ila, B
TTR genetic testing should be considered in all patients with cardiac ATTR amyloidosis regardless of patient age.	Ila, C
A visit to a neurologist may be considered at baseline for patients with ATTRwt amyloidosis and neuropathy.	Ilb, C
A cardiological work-up is recommended at baseline, including ECG, 24-hour ECG, blood pressure and TTE. The need for bone scintigraphy, cardiac MRI and myocardial biopsy should be discussed by an interdisciplinary team on a case-by-case basis.	I, B
Initial staging of all patients with ATTRwt amyloidosis should be considered.	Ila, B
SAN recommends treatment guided by experienced centres, using a multidisciplinary approach (cardiology, haemato-oncology, neurology, nephrology, gastroenterology).	I, C
Treatment with tafamidis 61 mg should be considered for patients with cardiac ATTRwt amyloidosis and dyspnoea NYHA class I–III	Ila, B
Case-by-case discussions should be considered prior to tafamidis initiation for patients with significant comorbidities that interfere with intermediate-term survival.	Ila, C
Case-by-case discussions should be considered for patients with complex cardiac situations (e.g., concomitant aortic stenosis, concomitant severe coronary artery disease), patients with a formal indication for implantation of an internal cardioverter defibrillator, and patients with typical angina due to microvascular disease	Ila, C
Cardiological follow-up should be considered every 3–6-months, including clinical and laboratory evaluation (NT-proBNP, troponin T, creatinine, proteinuria, albuminuria), and a comprehensive evaluation including ECG, 24-hour ECG, TTE every 612 months, ergometry, depending on disease severity and treatment.	Ila, C
Regular blood pressure and body weight home monitoring may be considered in order to adapt diuretic dose targeting euvoalaemia	Ilb, C
<b>Patients at risk for developing systemic ATTR amyloidosis</b>	
Asymptomatic carriers: based on the specific TTR mutation and the onset age in other affected family members, PADO can be estimated. Systemic monitoring of asymptomatic carriers should be considered at least 10 years prior to PADO	Ila, C
Domino Liver TPL: 6-monthly or yearly follow-up for signs of neuropathy (including BMI, autonomic dysfunction) should be considered.	Ila, B
ATTR in tissue biopsies (lumbar spine, CTS, etc.): a cardiac work-up including ECG, TTE (including speckle-tracking echocardiography based left ventricular strain analysis) and genetic testing for ATTRv amyloidosis should be considered	Ila, C

ATTRv amyloidosis: variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt amyloidosis: wild-type transthyretin amyloidosis; ATTRv: variant transthyretin amyloidosis; BMI: body mass index; ECG: electrocardiography; CTS: carpal tunnel syndrome; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; MRI: magnetic resonance imaging; PADO: predicted age at disease onset; QOL: quality of life; RNAi: RNA interference; TPL: transplantation; TTE: transthoracic echocardiography; TTR: transthyretin.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2023)  
am 21.03.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees
2	(amyloidos*):ti,ab,kw
3	(amyloid* AND (transthyretin* OR TTR OR polyneuropath*)):ti,ab,kw
4	(hATTR OR ATTRv OR ATTR OR "TTR FAP"):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 21.03.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	amyloid neuropathies, familial[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab] OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR



#	Suchfrage
	medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 21.03.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	amyloid*[ti] AND (hereditary[ti] OR familial[ti] OR neuropath*[ti])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.03.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Condoluci A, Theudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
2. **Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al.** Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(4):Cd012395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.
3. **Zhao Y, Xin Y, Song Z, He Z, Hu W.** Tafamidis, a noninvasive therapy for delaying transthyretin familial amyloid polyneuropathy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurol* 2019;15(1):108-115.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-055

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	17. April 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
„zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR Amyloidose, im internationalen Sprachgebrauch: ATTRv Amyloidose) ist eine autosomal dominant vererbte Systemerkrankung, die rasch progredient verläuft und unbehandelt innerhalb von 7-11 Jahren zum Versterben führt (1, 2). Die führend betroffenen Organsysteme sind das periphere Nervensystem und das Herz, abhängig vom Mutationsstatus und vom Krankheitsverlauf bei einigen Patient:innen aber auch der Gastrointestinaltrakt, die Augen und das zentrale Nervensystem. 2020/2021 wurden eigenen Schätzungen zufolge an den deutschen Referenzzentren ca. 400 Patient:innen mit hATTR Amyloidose in allen drei Polyneuropathiestadien behandelt (3), was sich weitgehend mit der Angabe von 2018 (4) und der aktuellen IQWiG-Schätzung nach Abfrage der Krankenkassendaten deckt (siehe IQWiG Nutzenbewertung von Vutrisiran).</p> <p>Die Optimierung von Lebensqualität und Überlebensdauer stellt nach wie vor große Herausforderungen für Diagnostik und Therapie sowohl auf symptomatischer als auch auf ursächlicher Ebene dar. Als entscheidendes Therapieziel gilt der Progressionsstopp. Umso wichtiger ist die frühzeitige Diagnosestellung. Kommen ursächliche Therapieverfahren aufgrund fortgeschrittener Symptomatik oder komorbider Kontraindikationen nicht in Frage, so stehen eine schmerztherapeutische Symptomkontrolle neben supportiven Ansätzen sowie eine regelmäßige internistische Überwachung im Vordergrund des Erkrankungsmanagements.</p> <p>Über 90% der TTR-Produktion finden in der Leber statt, sodass sich die bereits seit 1991 durchgeführte Lebertransplantation via Reduktion zirkulierender pathogener TTR-Varianten (5) protektiv und stabilisierend auf das Beschwerdebild auswirkt (5, 6). Aufgrund ihrer hohen prozeduralen Belastung für die Transplantatempfänger, der notwendigen lebenslangen Immunsuppression und dem allgemeinen Organmangel wird die Lebertransplantation allerdings zunehmend von den neuen medikamentösen Therapieansätzen abgelöst.</p> <p>Voraussetzungen für den Einsatz medikamentöser Ursachentherapien in Deutschland sind aktuell, Stand April 2023, der Nachweis einer pathogenen Veränderung im <i>TTR</i>-Gen und der</p>

Nachweis einer symptomatischen Neuropathie bei erhaltener Gehfähigkeit (Stadium 1 oder Stadium 2) (7). Für asymptomatische Anlagenträger:innen ist keine prophylaktische Therapie zugelassen. Der Amyloidnachweis ist in Deutschland keine zwingende zusätzliche Voraussetzung für einen Therapiebeginn. Sinnvoll ist dieser lediglich zur Abgrenzung konkurrierender Differentialdiagnosen sowie zur Pathogenitätsbewertung von Varianten unklarer Signifikanz im *TTR*-Gen. Es ist ein erfahrenes Labor erforderlich, um die Kongorotfärbung sowie Amyloidsubtypisierung (z.B. Immunhistochemie) durchzuführen. Wichtig ist, zu beachten, dass bei hoher Spezifität, aber schwankender Sensitivität eine ATTR-Amyloidose per Biopsie lediglich nachgewiesen, aber nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Diagnose- und somit Therapieverzögerung sollte vermieden werden.

In Deutschland stehen derzeit vier Präparate, Tafamidis (Zulassung 2011) (8), Patisiran (2018) (9), Inotersen (2018) (10) und Vutrisiran (2022) (11) zur medikamentösen Therapie der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung, in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium der PNP. Durch die Möglichkeit der Therapieauswahl und hierdurch entstehenden Notwendigkeit der Konzeptanpassung wurde bereits 2018 mit Zulassung von Patisiran und Inotersen in Deutschland die Diskussion um die Progressionsmessung angeregt. In einem Panel aus Expert:innen der peripheren Neurologie, klinischen Neurophysiologie, neuropathischen Schmerztherapie und Neurogenetik haben wir 2021 unser Positionspapier zum Thema Therapieerfolgsmessung und Progressionserhebung veröffentlicht (3), mit der Kernaussage, dass nicht zwingend alle zur Verfügung stehenden Methoden bei jeder Verlaufsvsichte indiziert sind, sondern dass es zur Progressionserkennung im klinischen Alltag vor allem darauf ankommt, die Regelmäßigkeit der Nachsorge und die Geschultheit der Nachsorgenden zu gewährleisten. Bei Krankheitsprogression unter Therapie sollte umgehend eine Umstellung des Behandlungskonzeptes erwogen werden (3).

#### *TTR-stabilisierende Therapien: Tafamidis meglumine*

Tafamidis meglumine (Vyndaqel™) ist ein oral applizierbares Benzoxazol, das als *small molecule* humanes TTR hochselektiv in der Thyroxin-Bindungsgrube bindet und so den interdimeren Kontakt stabilisiert. Es wird so eine kinetische Barriere geschaffen, die die Tetramerdissoziation als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Amyloidogenese verlangsamt (8, 12, 13).

Zugelassen wurde Tafamidis meglumine 2011 in einer Dosierung von 20mg für Patient:innen mit hATTR-Amyloidose im Polyneuropathiestadium 1, das heißt bei erhaltener selbstständiger Gehfähigkeit. Definiertes Therapieziel der 18 Monate andauernden Phase III Studie war die Progressionsverlangsamung, wobei sich in der per-protocol Gruppe mit signifikantem Unterschied in 60% der Verum-Behandelten gegenüber 38% der Placebo-erhaltenden Kontrollen eine Stabilisierung des Neuropathy impairment scores for lower limbs (NIS-LL) realisieren ließ (8). Auch Lebensqualität und modifizierter BMI zeigten eine Tendenz zur Stabilisierung unter Tafamidis, während es in der Kontrollgruppe zu einer fortschreitenden Verschlechterung kam (8, 14). Diese Daten konnten in einer Open-Label-Erweiterungsstudie an 71 Patient:innen über eine Zeitspanne von 5,5 Jahren bestätigt werden (15). In einer separaten Studie wurde das Ansprechen auf Tafamidis bei Nicht-Val50Met-Mutationsträger:innen untersucht, welche, wenn auch bei kleinerer Fallzahl, ebenfalls signifikant profitierten (16). Langzeitdaten zum Einsatz von Tafamidis in der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP zeigen, dass das Ansprechen in negativer Korrelation mit der Symptomschwere zu Behandlungsbeginn steht, was die Notwendigkeit

einer frühzeitigen Diagnosestellung verdeutlicht (17). Andere Studien korrelierten vor allem bei Val50Met-Mutationsträger:innen das Ansprechen mit dem weiblichen Geschlecht und bestätigten den positiven Einfluss eines (sehr) frühen Erkrankungsstadiums (14, 18).

Eine an 441 Patient:innen mit ATTR-assoziierte Kardiomyopathie durchgeführte Phase III Studie (ATTRACT) zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten unter Behandlung mit Tafamidis in zwei verschiedenen Dosierungen (20mg und 80mg) gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine Reduktion der kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalte. Als sekundäres Studienziel wurden signifikant bessere klinisch-funktionelle Belastbarkeitsmarker gezeigt (19). Diese Studie führte zur Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der ATTR-assoziierten Kardiomyopathie (sowohl hereditär als auch Wildtyp), wobei die hierfür vorgesehene Dosis 61mg beträgt, als Äquivalenzdosis der 80mg der Zulassungsstudie. Neben der genannten Indikationserweiterung unter veränderter Dosis in Europa wurde Tafamidis 2018 auch erstmalig in den USA zugelassen. In allen Studien wurde Tafamidis gut vertragen bei äußerst geringer Auftretensrate von Nebenwirkungen wie Erbrechen und Harnwegsinfekten.

#### *Translationsmodifizierende Therapien*

Durch sequenzspezifische Erkennung und Degradierung der TTR messenger RNA (mRNA) kann die Translation des Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen („knock-down“) etabliert hat, ohne dass das Gen selbst auf DNA-Ebene verändert wird. Die Translation von TTR findet im Zytoplasma der Hepatozyten statt. Die ATTR-Amyloidose bietet somit die therapeutische Besonderheit, dass der Wirkort der zu verabreichenden Medikation nicht mit den primär von der Erkrankung betroffenen Organsystemen übereinstimmt, was sie zu einer Modellerkrankung für translationsmodifizierende Medikamente machte.

- *Inotersen*

Inotersen (Tegsedi™) ist ein Antisense Oligonukleotid, eine kurzkettige synthetische Nukleinsäure in saliner Formulierung, welches einzelsträngig seinen Wirkort erreicht und nach Bindung der komplementären prä-mRNA eine zelleigene RNase aktiviert. In Europa und den USA ist Inotersen seit Juli 2018 zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho. Es wird einmal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Prämedikation. In der an 172 Patient:innen im Stadium 1 und 2 durchgeführten Phase III Studie (NEURO-TTR) führte die wöchentliche Gabe von 284mg Inotersen s.c. zur Reduktion der Serum-TTR-Spiegel auf ca. 25%. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es unter Verumtherapie innerhalb von 66 Wochen zu einem signifikanten Unterschied im mNIS+7 Score sowie im Norfolk-QoL-DN Score, unabhängig von Mutationstyp und Krankheitsstadium (10). Positive Effekte zeigten sich auch bei Patient:innen, die TTR-stabilisierend vorbehandelt waren. Auch in der Open-label-extension Studie zeigte sich im Verum-Arm ein stabiler und im vormals Placebo-behandelten Studienarm ein jetzt zur Baseline signifikanter Progressionsstop, wobei vorausgegangene Neuropathieschäden nicht rückgängig gemacht werden konnten (20). Subgruppenanalysen im Hinblick auf die hATTR-Kardiomyopathie zeigten eine Reduktion der interventrikulären Septumdicke und des linksseitigen Ventrikelvolumens (10).

An häufigen Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen, Fieber sowie Blutbildveränderungen auf. Bei ca. 60% der Behandelten im Verumarm kam es zu einem Abfall der Thrombozyten (10). Darüber hinaus kam es vermehrt zu Glomerulonephritiden.

Aufgrund dieser Beobachtungen bestehen im Rahmen der Pharmakovigilanz Auflagen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Therapiesicherheit- und Überwachung, die in der Fachinformation zu Inotersen hinterlegt sind. Eine Vitamin A-Substitution unter der Therapie wird empfohlen, da der Vitamin A Spiegel über die TTR-Reduktion signifikant abfallen kann (z.B. 2500IE/Woche).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) stuft im März 2019 den Zusatznutzen von Inotersen als nicht quantifizierbar ein, da durch Nebenwirkungen statistisch signifikante Nachteile bestehen, auch wenn sich die positiven Effekte auf die Lebensqualität nachvollziehen lassen.

- *Patisiran*

Patisiran (ONPATTRO™) besteht aus doppelsträngigen, 21 Basenpaare langen Oligonukleotiden in einer Nanolipidformulierung, die durch sequenzspezifische Bindung am 3'-Ende der komplementären *TTR*-mRNA zur Induktion eines RNA-induced silencing complex (RISC complex) führen. Dieser in eukaryotischen Zellen natürlich vorliegende Mechanismus, RNA-Interferenz, wurde mit Zulassung von Patisiran im Jahr 2018 erstmalig therapeutisch genutzt. Die Zulassung besteht in den USA und in der Europäischen Union für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit PNP im Stadium 1 oder 2, basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie (APOLLO) (9): Über 18 Monate erhielten 77 Patient:innen alle drei Wochen Placebo und 148 Patient:innen Patisiran. Im Verum-Arm führte die Behandlung im Median zu einer 81%igen Reduktion der TTR-Serumkonzentration. Beim primären Endpunkt – dem modifizierten Neuropathie-Beeinträchtigungs-Score +7 (mNIS+7) – wie auch bei verschiedenen sekundären Endpunkten einschließlich der Lebensqualität zeigte sich eine signifikante Verbesserung unter Patisiran im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt ließ sich in einer Open-label-extension Studie bestätigen. Ähnlich wie bei Inotersen war im vormals Placebo-behandelten Studienarm unter Therapie keine Rückkehr zur Baseline möglich, was die Notwendigkeit einer frühestmöglichen Therapieinitiierung unterstreicht (21). Subgruppenanalysen zeigten für Patisiran im Vergleich zu Placebo zudem Verbesserungen struktureller und funktioneller kardialer Parameter (linksventrikuläre Hypertrophie, globaler longitudinaler Strain, N-terminales pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Gehgeschwindigkeit im 10-Minuten-Gehtest) als Hinweis auf positive Effekte auch auf eine ATTR-Kardiomyopathie (22). Zu den häufigsten bislang gemeldeten Nebenwirkungen von Patisiran gehören periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen. Die insgesamt 13 in der Apollo-Studie beobachteten Todesfälle waren gleichermaßen über den Kontroll- und Verumarm verteilt und wurden als Folge der Grunderkrankung und nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation gewertet (9).

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300µg pro kg Körpergewicht, appliziert über eine i.v. Infusion über ca. 80 Minuten einmal alle drei Wochen. Für Patient:innen mit einem Gewicht von  $\geq 100$  kg beträgt die empfohlene Höchstdosis 30mg. Jede Gabe von Patisiran erfordert eine antiallergische Prämedikation, die mindestens eine Stunde zuvor appliziert wird und 10 mg Dexamethason i.v., 500mg Paracetamol p.o. und eine kombinierte H1/H2-Blockade (z. B. mit 50mg Diphenhydramin i.v. und 50mg Ranitidin i.v. oder Äquivalenten) beinhaltet. Patient:innen sollten außerdem eine Vitamin A in einer täglichen Dosis von 2500I.E oral supplementieren, da die Behandlung durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum zu einer Verringerung der Vitamin-A-Konzentration führt.

Mit Beschluss vom 22.03.2019 bewertete der GBA das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran bei Patient:innen mit hereditärer hATTR-Amyloidose im Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 als beträchtlich.

- *Vutrisiran*

Mechanistisch unterscheidet sich die Wirkweise von Vutrisiran, ebenfalls ein siRNA-Molekül, nicht von der von Patisiran, auch wenn die spezifische Erkennungssequenz leicht von der der Vorgängersubstanz abweicht. Ein wesentlicher Unterschied betrifft die Weiterentwicklung des chemischen Gerüsts mit verbessertem Schutz vor RNasen, RNA-abbauenden Enzymen, was längere Dosierungsintervalle und eine subkutane Applikation ermöglicht. Zusätzlich ist der Backbone von Vutrisiran mit einem N-Acetyl-Galactosamin (GalNAc)-Anker konjugiert, einem Aminozucker, der spezifisch von einem auf Leberzellen exprimierten Rezeptor, dem Asialoglykoproteinrezeptor, erkannt wird und per Schlüssel-Schloss-Prinzip zur rezeptorvermittelten Aufnahme der Wirksubstanz führt. Verglichen mit Patisiran sind durch die spezifischere Aufnahme geringere Dosierungen möglich, was in Kombination mit verlängerten Dosierintervallen zu weniger Infusionsreaktionen führt. Eine Prämedikation mit H1- und H2-Blockern, Paracetamol und Kortikosteroiden ist nicht notwendig. Die Phase III Studie HELIOS-A zeigte mit APOLLO-gematchtem Design in einer Kohorte von 122 Vutrisiran-behandelten und 42 Patisiran-behandelten Patient:innen die Nicht-Unterlegenheit von Vutrisiran für alle Outcome-Parameter, einschließlich TTR Reduktion, Neuropathieschwere (mNIS+7) und Lebensqualität (Norfolk QoL) (11). Basierend auf der signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit ergab der GBA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Vutrisiran vom 06.04.2023 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patisiran einen geringen Zusatznutzen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Die Auswahl des am besten geeigneten Therapiekonzeptes ist individuell und sollte sich an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jeder/s einzelnen Betroffenen orientieren. Die aktuelle Studienlage fußt vor allem auf den Zulassungsstudien, den Open-label-extension Studien und einzelnen *real-life* Fallberichten. *Head-to-head* Vergleiche gibt es nur für Patisiran und Vutrisiran (11). In den anderen Studien variierten nicht nur die Patient:innenkohorten, sondern auch die Outcome-Parameter und Beobachtungsintervalle, sodass basierend auf der vorhandenen Datenlage kein direkter Vergleich statistisch begründbar ist. In die Therapieentscheidung fließen zusammengefasst die Erkrankungsschwere zum Diagnosezeitpunkt ein, basierend auf überwiegend aus Portugal stammenden Daten, aber auch die molekulargenetische Veränderung und das Geschlecht der Betroffenen (18).

Im PNP-Stadium 1 kommen alle vier Medikamente, im Stadium 2 Patisiran, Vutrisiran und Inotersen infrage. Zeigt sich die PNP eines zunächst auf Tafamidis eingestellten Patient:innen progredient, soll nicht erst gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere in Stadium 2 übergeht, bevor eine Therapieumstellung stattfinden kann. Gegenüber Patisiran, Vutrisiran und Inotersen hat Tafamidis den Vorteil der einfachen, oralen Einnahme und weitgehenden Nebenwirkungsfreiheit. Verschiedene Erfahrungsberichte aus großen Zentren haben gezeigt, dass Tafamidis meglumine zur Behandlung der Neuropathie vor allem dann zu einer Progressionsverlangsamung führt, wenn es im sehr frühen Stadium 1

der Polyneuropathie zum Einsatz kommt, was einer führenden bzw. ausschließlichen Small Fiber Schädigung entspricht. Dieses sehr frühe Erkrankungsstadium kann vor allem bei denjenigen Betroffenen abgepasst werden, die bereits im Vorfeld als Anlagenträger:innen bekannt waren und entsprechend nachverfolgt wurden. In Gebieten, in denen die Erkrankung gehäuft auftritt, sowie in Familien, in denen bereits im Vorfeld mindestens ein Individuum eine molekulargenetisch gesicherte Diagnose erhalten hat, ist es entsprechend einfacher, nach autosomal dominantem Erbgang die jeweiligen Risikopersonen zu identifizieren. In Deutschland sind late-onset hATTR Amyloidose Patient:innen vergleichsweise häufig, was gegenüber den in Endemiegebieten vermehrt beschriebenen early-onset Betroffenen weitere Herausforderungen mit sich bringt (23): Aufgrund des hohen Erkrankungsalters (> 50 Jahre bei Symptombeginn) wird eine genetische Ursache meist zunächst nicht in Erwägung gezogen, die verringerte Penetranz begünstigt eine leere bzw. wenig wegweisende Familienanamnese, altersbedingt gehäuft auftretende Komorbiditäten wie Diabetes mellitus verschleiern die eigentliche Erkrankungsursache, und gleichzeitig engen Alter und Risikoprofil die Behandlungsoptionen ein. Dies führt in der klinischen Realität dazu, dass ein relevanter Anteil der an unseren Zentren erstmalig vorstelligen Patient:innen bereits zu krank ist, um unter Tafamidis einen Progressionstop erwarten, und zu viele Risikofaktoren trägt, um das Nebenwirkungsprofil von Inotersen in Kauf nehmen zu können. Bei Patient:innen mit erhöhtem Blutungsrisiko, Knochenmarkerkrankungen oder vorbestehender Niereninsuffizienz käme Inotersen mit größerer Vorsicht zum Einsatz als Patisiran und Vutrisiran. Gilt es, Infusionsreaktionen unter Patisiran zu verhindern, eine Prämedikation zu vermeiden oder aufgrund des Venenstatus der Betroffenen eine Langzeitinfusionstherapie abzuwenden, dann wäre eine subkutane Applikationsform der intravenösen gegenüber zu bevorzugen. Aufgrund der Praktikabilität der im Dreimonatstakt verabreichten Spritzen bevorzugen gerade aktive, berufstätige Patient:innen die subkutane gegenüber der intravenösen Behandlungsoption. Andere, gut auf Patisiran eingestellte Patient:innen sehen zum Teil hingegen Vorteile in den regelmäßigen Kontakten mit medizinischem Personal, welche bei dreiwöchentlicher Infusion gegeben sind, und haben zudem Sorge, eine Behandlungsstrategie, die sich für sie bewährt hat, zu ändern. Zwar sind solche praktischen Überlegungen für sich stehend allein nicht richtungsweisend, jedoch werden die Sorgen und Bedürfnisse der Betroffenen wie bei jeder Therapieentscheidung gewürdigt und einbezogen. Dies erfordert eine hinreichende Aufklärung über Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsoptionen in patient:innengerechter Sprache, zudem ein gemeinsames Abwägen, ggf. mit Bedenkzeit, und, ebenfalls wichtig, die Option zukünftiger Therapieanpassungen. Hierfür ist neben dem eigentlichen Therapieansprechen, definiert als Progressionsstop, auch das ständige Reevaluieren neu aufgetretener Nebenwirkungen und hinzukommender Risikofaktoren von Bedeutung. Im klinischen Alltag erfordert die sachgerechte Therapieplanung von hATTR Amyloidosepatient:innen hohe Expertise und eingespielte, interdisziplinäre Zusammenarbeit.



## Referenzliste:

1. Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2011). Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10(12), 1086-1097.
2. Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., & Coelho, T. (2016). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current opinion in neurology*, 29(Suppl 1), S3.
3. Dohrn, M. F., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Geber, C., ... & Hahn, K. (2021). Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *Journal of Neurology*, 268, 3610-3625.
4. Hund, E., Kristen, A. V., Auer-Grumbach, M., Geber, C., Birklein, F., Schulte-Mattler, W., ... & Röcken, C. (2018). Transthyretin-amyloidose (ATTR-amyloidose): empfehlungen zum management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*, 45(08), 605-616.
5. Holmgren, G., Steen, L., Ekstedt, J., Groth, C. G., Ericzon, B. G., Eriksson, S., ... & Pepys, M. (1991). Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clinical genetics*, 40(3), 242-246.
6. Suhr, O. B., Ericzon, B. G., & Friman, S. (2002). Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transplantation*, 8(9), 787-794.
7. Coutinho, P., Martins da Silva, A., Lopes Lima, J., & Resende Barbosa, A. (1980). Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid and amyloidosis*, 88-98.
8. Coelho, T., Maia, L. F., da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., ... & Grogan, D. R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785-792.
9. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., ... & Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New england journal of medicine*, 379(1), 11-21.
10. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., ... & Coelho, T. (2018). Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 22-31.
11. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., ... & HELIOS-A Collaborators. (2022). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 1-9.
12. Bulawa, C. E., Connelly, S., DeVit, M., Wang, L., Weigel, C., Fleming, J. A., ... & Labaudinière, R. (2012). Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(24), 9629-9634.
13. Said, G., Gripon, S., & Kirkpatrick, P. (2012). Tafamidis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(3), 185-187.
14. Coelho, T., Maia, L. F., Da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Suhr, O. B., ... & Grogan, D. R. (2013). Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology*, 260, 2802-2814.
15. Waddington Cruz, M., Amass, L., Keohane, D., Schwartz, J., Li, H., & Gundapaneni, B. (2016). Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 23(3), 178-183.
16. Merlini, G., Planté-Bordeneuve, V., Judge, D. P., Schmidt, H., Obici, L., Perlini, S., ... & Grogan, D. R. (2013). Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *Journal of cardiovascular translational research*, 6, 1011-1020.
17. Planté-Bordeneuve, V., Gorram, F., Salhi, H., Nordine, T., Ayache, S. S., Le Corvoisier, P., ... & Lefaucheur, J. P. (2017). Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of neurology*, 264, 268-276.
18. Monteiro, C., Mesgazardeh, J. S., Anselmo, J., Fernandes, J., Novais, M., Rodrigues, C., ... & Kelly, J. W. (2019). Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI insight*, 4(12).

19. Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., ... & Rapezzi, C. (2018). Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007-1016.
20. Yaras, A., Lovley, A., McCausland, K., Brown, D., Vera-Llonch, M., Conceição, I., ... & Waddington-Cruz, M. (2021). Early data on long-term impact of inotersen on quality-of-life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: open-label extension of NEURO-TTR. *Neurology and Therapy*, 10, 865-886.
21. Adams, D., Polydefkis, M., Gonzalez-Duarte, A., Wixner, J., Kristen, A. V., Schmidt, H. H., ... & Dang, L. (2021). Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*, 20(1), 49-59.
22. Solomon, S. D., Adams, D., Kristen, A., Grogan, M., González-Duarte, A., Maurer, M. S., ... & Suhr, O. (2019). Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: analysis of the APOLLO study. *Circulation*, 139(4), 431-443.
23. Dohrn, M. F., Röcken, C., De Blecker, J. L., Martin, J. J., Vorgerd, M., Van den Bergh, P. Y., ... & Claeys, K. G. (2013). Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of neurology*, 260, 3093-3108.