

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotersen (Tegsedl®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inotersen ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Inotersen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Inotersen 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inotersen (Tegsedi®) gemäß Fachinformation

Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inotersen wie folgt bewertet:

Für Inotersen zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) liegt ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie NEURO-TTR (Phase II/III) vor. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen ggü. Placebo bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose). In der Studie wurden 173 erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien I bzw. II eingeschlossen. Die Randomisierung der Patienten zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1. Patienten mit Polyneuropathie des Stadiums III wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit einer Niereninsuffizienz definiert durch eine geschätzte Kreatinin-Clearance $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Patienten mit einer zurückliegenden oder geplanten Lebertransplantation und Patienten mit einem NYHA (New York Heart Association)-Score ≥ 3 , akuten Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten. Die Behandlungsdauer der Patienten in der Studie betrug 65 Wochen. Nach Abschluss der Behandlung konnten die Patienten an der Open-Label-Extensionsstudie (NEURO-TTR-OLE) teilzunehmen oder eine Nachbeobachtung von 6 Monaten beginnen. In die Studie NEURO-TTR-OLE wurden 114 Patienten eingeschlossen und alle Patienten erhielten Inotersen. Die mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 310 Tage im Placebo-Inotersen-Arm und 432 Tage im Inotersen-Inotersen-Arm. Derzeit ist diese noch laufend. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Interimsanalyse (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

In der Studie NEURO-TTR waren die Patienten zu Studienbeginn im Mittel 62 - 63 Jahre alt und im Durchschnitt lag die Erstdiagnose 3,4 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück. Zum Studienbeginn befanden sich mehr Patienten im Kontrollarm im Krankheitsstadium I der Erkrankung im Vergleich zum Interventionsarm (70 % vs. 66 %). Der Unterschied spiegelt sich auch im PND-Score wider, der ein Maß für die Beeinträchtigung der unteren Extremitäten darstellt und die Gehfähigkeit abbildet. So wies ein größerer Anteil an Patienten im Kontrollarm (38 %) im Vergleich zum Interventionsarm (29 %) keine motorischen Störungen auf (entsprechend PND-Stadium I). 58 % der eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine vorherige Behandlung mit Tafamidis oder Diflunisal. Die Einnahme von Tafamidis oder Diflunisal war in der Studie entsprechend dem Studienprotokoll nicht erlaubt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig einzuschätzen.

Insgesamt brachen im Interventionsarm 26 (23 %) Patienten die Einnahme der Studienmedikation ab. Im Vergleich dazu brachen 8 (13 %) Patienten im Kontrollarm die Behandlung ab. Häufigster Grund für den Abbruch der Studienmedikation im Interventionsarm war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Ergebnisse der Studie NEURO-TTR²:

Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es verstarben 5 (4,5 %) Patienten im Inotersen- und kein Patient im Kontrollarm. Ungeachtet dessen, dass eine 2:1 Randomisierung in der Studie durchgeführt wurde und somit doppelt so viele Patienten mit Inotersen im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, liegt ein numerisches Ungleichgewicht hinsichtlich der Todesfälle zuungunsten von Inotersen vor. Bei diesen 5 Todesfällen kann der Tod laut pharmazeutischen Unternehmers auf folgende Ursachen zurückgeführt werden: zwei

² Ergebnisse der Effektivitätspunkte basieren auf der FAS-Population (*Full Analysis Set*: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und einen Baselinewert sowie mindestens einen Wert nach dem Baselinewert für die Wirksamkeitspunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN (Gesamtwert) vorweisen konnten) Die FAS-Population enthielt 59 Patienten im Kontrollarm (98 % bezogen auf alle randomisierten Patienten) und 106 Patienten im Interventionsarm (94 % bezogen auf alle randomisierten Patienten).

Patienten verstarben an einer Kachexie, ein Patient an einer Darmperforation, ein Patient aufgrund einer Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen und ein Patient an einem Herztod infolge einer Kardiomyopathie. Hinsichtlich des Risikos einer Thrombozytopenie, wurde gemäß pharmazeutischen Unternehmers während der Studie der *Risk Management Plan* entsprechend angepasst, sodass in der Studie aller zwei Wochen ein Thrombozytenmonitoring stattfinden musste. Das Monitoring und eine etwaige Anpassung der Dosierung von Inotersen ist auch der aktuellen Fachinformation von Inotersen zu entnehmen. Kachexie und Kardiomyopathie sind schwerwiegende Folgen der Grunderkrankung hATTR-Amyloidose und sind nicht direkt mit der Gabe von Inotersen in Verbindung zu bringen.

Auch in der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE traten weitere Todesfälle unter Inotersen auf (5 Todesfälle (5,9 %) bis zum Datenschnitt vom 15. September 2017 und 9 Todesfälle (10,6 %) bis zum 31. Mai 2018³).

Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können.

Morbidität

Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)

Als Co-primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung 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; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck. Vorliegend kann der Wert des mNIS+7 dabei 0 bis 346,32 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.

In der Studie NEURO-TTR lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Inotersen-Arm bei 79,3 und im Kontrollarm bei 74,1 Punkten. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Inotersen-Arm bei 84,5 Punkten und im Kontrollarm bei 98,5 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inotersen.

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.

Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 346,32 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 20 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die

³ siehe Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, Seite 44.

gemessenen Änderungen (Zunahme um 4 Punkte im Patisiran-Arm und um 13 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Gehfähigkeit (PND-Score)

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

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

Zu Studienbeginn befanden sich die Patienten vorwiegend in den Stadien I, II oder IIIA sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm. Im Kontrollarm befanden sich numerisch mehr Patienten (38 %) im Vergleich zum Interventionsarm (29 %) im Stadium I der Erkrankung und konnten sich daher auch nicht weiter verbessern.

In Woche 65⁴ konnte für einen höheren Anteil an Patienten im Interventionsarm (10,5 %) eine Verbesserung im PND-Score im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm (3,8 %) beobachtet werden. Gleichbleibend blieben zu Woche 65 ungefähr 71 % der Patienten im Kontrollarm und 65 % der Patienten im Interventionsarm. Ungefähr 25 % der Patienten zeigten sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm eine Verschlechterung von Baseline zu Woche 65.

Da sich die Anteile der Patienten, die sich im PND-Score I befanden, in den Behandlungsgruppen um ca. 10 % unterscheiden, verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Patientengruppen. Da darüber hinaus die Ergebnisse zur Gehfähigkeit nur deskriptiv dargestellt wurden, können keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.

Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)

In der Studie NEURO-TTR wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des Norfolk QoL-DN als zweiter primärer Endpunkt erfasst. Der Norfolk QoL-DN wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie entwickelt. Dabei umfasst der Fragebogen 35 Fragen und kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Der mittlere Gesamtwert des Norfolk QoL-DN betrug zu Studienbeginn 48,6 Punkte in beiden Studienarmen. Nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen wiesen die Patienten im Inotersen-Arm im Mittel eine Abnahme um 0,08 Punkte und im Kontrollarm hingegen eine Zunahme um 10,77 Punkte auf. Diese Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im Norfolk-QoL-DN-Gesamtscore zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Inotersen in Woche 66. Da für den Norfolk-QoL-DN keine valide MID (*Minimal Important*

⁴ Die Auswertung basiert auf Daten bis zu 52 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Placebo oder Inotersen).

Difference) vorliegt, wurde zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung während der Behandlungsphase der Hedges' g ermittelt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Short Form (36) Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und beinhaltet 8 Domänen: „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „psychisches Wohlbefinden“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „körperliche Schmerzen“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Diese verschiedenen Domänen werden zusätzlich zu einer körperlichen (*Physical Component Summary, PCS*) sowie zu einer psychischen Summenskala (*Mental Component Summary, MCS*) zusammengefasst. Die Summenskalen PCS und MCS werden dabei auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei eine höhere Punktzahl auf eine bessere Lebensqualität angibt.

Im Dossier wurden für die Beschreibung der klinischen Relevanz der Ergebnisse Responderanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 3 bzw. ≥ 5 Punkten für die Summenskalen PCS und MCS herangezogen. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von ≥ 5 als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die Validität der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten MID von ≥ 3 Punkten wurde im Dossier nicht ausreichend dargelegt. Somit können die Responderanalysen mit einer MID von ≥ 3 Punkten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht herangezogen werden. Auch die in der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen hinsichtlich Responderanalysen der einzelnen Domänen können vor diesem Hintergrund nicht herangezogen werden.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten einen körperlichen Summenscore (PCS) von 35,6 Punkten im Inotersen- und 37,2 Punkten im Kontrollarm auf. Nach einer Behandlungszeit von 65 Wochen konnte eine leichte Zunahme des PCS im Inotersen-Arm (um 0,3 Punkte) und eine Abnahme im Kontrollarm (um 3,7 Punkte) verzeichnet werden. Der Unterschied bei der PCS ist statistisch signifikant, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (0,54, 95%-KI [0,19; 0,90]; RR = 1,75, 95%-KI [0,79; 3,85], $p = 0,165$). Der psychische Summenscore (MCS) hingegen war nach der Behandlungszeit von 65 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn vergleichbar und ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Die einzelnen Domänen des SF-36 zeigen statistisch positive Ergebnisse zugunsten von Inotersen. Dabei zeigt ausschließlich die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ auch klinisch relevante Effekte (Differenz LSM 4,93, 95%-KI [2,69; 7,17], $p < 0,001$; Hedges' g 0,79, 95%-KI [0,42; 1,15]).

Zwischenfazit Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Norfolk-QoL-DN und dem generischen Fragebogen SF-36 erhoben.

Für den Norfolk-QoL-DN und der körperlichen Summenskala des SF-36 können jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Inotersen abgeleitet werden, jedoch lässt sich nach Heranziehen des Hedges' g nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist. Dies gilt auch für fast alle Domänen des SF-36, außer für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“; für diese zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Inotersen. Es ist dabei zu beachten, dass sich bei dem patientenberichteten Endpunkt Lebensqualität eine Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen Überschätzung der Effekte ergibt. Dies resultiert zum einen durch die vom ITT⁵-Prinzip abweichende

⁵ ITT-Population (intention to treat): alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenauswertung (FAS-Population) und zum anderen durch das Risiko einer möglichen Aufhebung der Verblindung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Reaktionen an der Injektionsstelle), welches ausschließlich unter Inotersen bestand.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität ergeben sich zwar Vorteile unter Inotersen, jedoch bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Überschätzung dieser Effekte. Insgesamt liegt damit ein Zusatznutzen für Inotersen für diesen Endpunkt vor, welcher aber nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie NEURO-TTR erfolgte standardisiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die Auswertungen basieren dabei auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Inotersen oder Placebo erhalten haben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 15 Monate in beiden Behandlungsgruppen.

Die am häufigsten aufgetretenen UE waren Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen in beiden Behandlungsgruppen. Erytheme an der Injektionsstelle traten bei 31 % der Patienten ausschließlich im Inotersen-Arm auf. Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen wurden im Inotersen-Arm häufiger als im Kontrollarm verzeichnet (Übelkeit 31 % vs. 12 %, Ermüdung 25 % vs. 20 %, Kopfschmerzen 23 % vs. 12 %), weiterhin traten auch Schmerzen an der Injektionsstelle, Pyrexie und periphere Ödeme im Inotersen-Arm häufiger auf. Neuralgie trat häufiger im Kontrollarm auf.

Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwere UE traten bei 27,7 % der Patienten im Inotersen- und bei 21,7 % der Patienten im Kontrollarm auf.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (32,1 % im Inotersen- vs. 21,7 % im Kontrollarm). Die häufigsten SUE waren dabei Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen. Als häufiges schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis⁶ (Inzidenz ≥ 5 % und ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen) wurde das SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ausschließlich im Inotersen-Arm erfasst (bei 6 (5,4 %) Patienten).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In der Studie NEURO-TTR wurden als UE von besonderem Interesse okuläre UE, die potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung stehen, Thrombozytopenien und Beeinträchtigungen der Niere erfasst. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem okulären UE, das potentiell mit einem Vitamin A-Mangel in Verbindung steht, betrug in beiden Behandlungsgruppen ca. 20 %. Sowohl Thrombozytopenien (24,1 % vs. 1,7 %) als auch Beeinträchtigungen der Niere (20,5 % vs. 10,0 %) traten im Inotersen-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm auf. Bei dem UE Thrombozytopenien war dieser Effekt statistisch signifikant (RR = 14,46, 95%-KI [2,01; 103,84], p = 0,008).

Therapieabbruch wegen UE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten im Inotersen-Arm häufiger (14,3 %) als im Kontrollarm (3,3 %) auf. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich (RR = 4,29, 95 % KI [1,02; 18,02], p = 0,047). Es ergibt sich ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten.

⁶ unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)

Mit Hilfe der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), einem standardisierten klinischen Interview, wurde in der Studie NEURO-TTR erfasst, ob die Patienten suizidale Gedanken, suizidales Verhalten oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht zum Studienbeginn und nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen aufwiesen. Auswertungen zum C-SSRS zu Studienbeginn liegen nicht vor, sodass vorliegend keine Aussage über die Relevanz der Daten nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen getroffen werden kann.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie NEURO-TTR vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über 66 Wochen bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose untersuchte.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie NEURO-TTR fünf Todesfälle unter Inotersen und kein Todesfall unter Placebo auf. In der Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE traten nachfolgend weitere Todesfälle unter Inotersen auf. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können.

Für den Endpunkt Morbidität liegen keine aussagekräftigen Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Inotersen herangezogen werden können.

Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen Fragebogens SF-36 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Inotersen, jedoch verbleiben methodisch bedingte Unsicherheiten hinsichtlich einer möglichen Überschätzung des positiven Effektes.

In Bezug auf die Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tegsedi mit dem Wirkstoff Inotersen. Tegsedi wurde als Orphan Drug zugelassen und ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR).

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie NEURO-TTR vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen im Vergleich zu Placebo über 66 Wochen bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose untersuchte. Die Studie NEURO-TTR ist für die

Nutzenbewertung relevant. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer darüber hinaus die Daten der Interimsanalyse der derzeit noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie NEURO-TTR-OLE vor (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung). Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie NEURO-TTR fünf Todesfälle unter Inotersen und kein Todesfall unter Placebo auf. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist nicht möglich, da insgesamt nicht abgeschätzt werden kann, ob die aufgetretenen Todesfälle auf die Gabe von Inotersen zurückgeführt werden können. Für den Endpunkt Morbidität liegen keine aussagekräftigen Daten vor, die für die Nutzenbewertung von Inotersen herangezogen werden können. Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des generischen Fragebogens SF-36 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Inotersen. In Bezug auf die Nebenwirkungen liegt in der Studie NEURO-TTR ein höherer Schaden unter Inotersen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Das Verzerrungspotential der Studie NEURO-TTR wird als gering eingestuft. Für den Endpunkt Lebensqualität verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich einer möglichen Überschätzung des positiven Effektes, da für die Wirksamkeitsanalysen nicht die ITT⁵-sondern die FAS-Population² herangezogen und damit eine ungleiche Anzahl von Patienten in den Behandlungsarmen ausgeschlossen wurde (6 Patienten im Interventionsarm (6,2 %) und ein Patient im Kontrollarm (1,7 %)). Aufgrund dessen besteht das Risiko einer möglichen Überschätzung des eigentlichen Behandlungseffektes, da unerwünschte Ereignisse der Hauptgrund für einen Behandlungsabbruch in der Studie NEURO-TTR darstellten. Zudem bestand das Risiko einer möglichen Entblindung, da Reaktionen an der Injektionsstelle als eine der häufigsten Nebenwirkungen nur bei Patienten im Inotersen-Arm aufgetreten sind.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie NEURO-TTR ergibt sich für Inotersen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bzgl. einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Dem gegenüber stehen statisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vor diesem Hintergrund stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Inotersen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als nicht quantifizierbar ein.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientenzahlen (ca. 450 bis 1180) ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher können diese Daten nicht herangezogen werden.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Neuberechnung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen. Anhand des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten⁷ ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)⁸ einschließlich einer Umfrage an klinischen ATTR-

⁷ Anzahl an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentiertem Diagnose (ICD-10-Diagnosecode E85.1). Quelle: GKV-Spitzenverband, Jahr 2017.

⁸ Hund et al., 2018: Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V., Akt Neurol 2018; 45: 605–616.

Amyloidose-Zentren in Deutschland und Österreich, wird angenommen, dass sich der Anteil an Patienten mit Polyneuropathien auf 75 % beläuft, von denen ca. 70 % der Patienten dem Stadium 1 oder 2 zuzuteilen sind. Auch wenn diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet sind, da z. B. Doppelerfassungen nicht ausgeschlossen sind, wurden diese Anteile seitens der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von Patisiran als repräsentativ eingeschätzt. Basierend auf der angenommenen Grundgesamtheit von 673 Patienten und der entsprechenden Anteile aus der oben genannten Publikation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der hATTR-Amyloidose eine Patientenzahl von ca. 350 Patienten.

Die Angabe der Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob es sich hierbei um eine Über- oder Unterschätzung handelt.

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 Tegsedil[®] (Wirkstoff: Inotersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_de.pdf

Es liegen keine Daten für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) vor.

Es muss sichergestellt sein, dass alle Patienten, die das Arzneimittel voraussichtlich erhalten, mit einer Patienten-Informationskarte (Brieftaschenformat) ausgestattet werden, um die Risiken einer Thrombozytopenie, einer Glomerulonephritis und das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund von Vitamin-A-Mangel zu verhindern und/oder zu minimieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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.

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.

Die empfohlene Dosis von Inotersen beträgt 284 mg als subkutane Injektion einmal wöchentlich. Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patienten, die Inotersen erhalten, eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag einnehmen. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inotersen	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotersen	284 mg	284 mg	1 x 284 mg	52	52 x 284 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inotersen	4 Injektionslösungen (ILO)	39.727,58 €	1,77 €	2.265,58 €	37.460,23 €

Stand Lauer-Tab: 1. März 2019

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

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

Am 27. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inotersen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	---------------	---

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken