



**Patisiran** (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Beschluss vom: 16. Mai 2024  
In Kraft getreten am: 16. Mai 2024  
BAnz AT 17.07.2024 B4

gültig bis: unbefristet

**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 atisira gegenüber Vutrisiran:**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

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

---

<sup>1</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>
Gesamt mortalität	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> (ergänzend dargestellt)	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> (ergänzend dargestellt)	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
Endpunkt	Vutrisiran		Patisiran		Vutrisiran vs. Patisiran		
	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	Patisiran					Vutrisiran				
	N	Verbesserung <sup>p</sup> n (%)	Stabilisierung <sup>q</sup> n (%)	Verschlechterung <sup>r</sup> n (%)	Fehlende Werte n (%)	N	Verbesserung <sup>p</sup> n (%)	Stabilisierung <sup>q</sup> n (%)	Verschlechterung <sup>r</sup> n (%)	Fehlende Werte n (%)
FAP	42	1 (2,4)	36 (85,7)	1 (2,4)	4 (9,5)	122	5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)	7 (5,7)
PND	42	1 (2,4)	30 (71,4)	7 (16,7)	4 (9,5)	122	13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)	7 (5,7)

### 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	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>t</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 kategorielle 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: atisira) 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-Tabax: 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 Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.