



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):

Vutrisiran

Vom 6. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
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
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH	41
5.2	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	79
5.3	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	85

5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	92
5.5	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	97
5.6	Stellungnahme Frau Dr. Dohrn.....	102
5.7	Stellungnahme Frau PD Dr. Hahn	126
5.8	Stellungnahme Herr Professor Dr. Skripuletz.....	139
5.9	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	168
D.	Anlagen	173
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	173
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	189

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vutrisiran am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra) wurde am 15.09.2022 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug Status für Vutrisiran eine

Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vutrisiran 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vutrisiran 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 Vutrisiran (Amvuttra) gemäß Fachinformation

Amvuttra 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 06.04.2023):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vutrisiran:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Vutrisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Patisiran (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)
- 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 sehr limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review, ein systematisches Review und eine Leitlinie identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind.

Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Arzneimittel Patisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für alle drei Wirkstoffe liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Patisiran wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Bewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen (Patisiran vs. Placebo) festgestellt. Für Inotersen wurde in der Orphan-Drug-Bewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt, da in Bezug auf die Nebenwirkungen ein höherer Schaden unter Inotersen in der Studie vorlag. Aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € gilt der Zusatznutzen von Tafamidis in Ermangelung direkt vergleichender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patisiran) als nicht belegt.

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für 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 Vutrisiran 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 Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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 Vutrisiran wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

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

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit einer 18-monatigen Behandlungsphase zum direkten Vergleich von Vutrisiran mit Patisiran.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose, 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 anstehende Lebertransplantation und 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 Medikation, die ursächlich gegen die hATTR-Amyloidose angewendet wird, jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde dokumentiert. Eine patientenindividuelle adäquate Behandlung konnte somit in beiden Studienarmen durchgeführt werden.

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 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 „Gesamtmortalität“ 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 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. Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)

Der 10-MWT erfasst die Gehgeschwindigkeit über eine 10 Meter lange Strecke und damit die körperliche Funktionalität der 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 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 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, 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 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

Bei den SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.

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.

Bei den schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.

Abbruch wegen UEs

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

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 (SUE)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die offene, randomisierte Studie HELIOS-A vor, in der Vutrisiran gegenüber Patisiran 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 SUEs, schweren UEs und spezifischen UEs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Bei Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ein positiver Effekt in der Kategorie Nebenwirkungen, der im Ausmaß als gering einzustufen ist.

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 Zusatznutzen ableitet, überwiegend eine hohe Aussagekraft aufweisen, kann trotz der beschriebenen Limitation auf der vorliegenden Datengrundlage insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Amvuttra mit dem Wirkstoff Vutrisiran. Vutrisiran ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Patisiran bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HELIOS-A vor, die Vutrisiran gegenüber Patisiran bei Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose untersucht.

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

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten „SUEs“, „schwere UEs“ und im Detail in „spezifischen UEs“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vutrisiran.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber Patisiran abgeleitet.

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 aktualisierten Patientenzahlen des Vorbeschlusses zu Patisiran² aus dem Jahr 2019.

Die Anzahl der 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.

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 Amvuttra (Wirkstoff: Vutrisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vutrisiran 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-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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.

² Beschluss zu Patisiran vom 22. März 2019.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

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					
Vutrisiran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365,0 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran	300 µg/kg = 23,1 mg	23,1 mg	3 x 10 mg	17,4	52,2 x 10 mg
Tafamidis	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

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					
Vutrisiran 25 mg	1 ILO	133 305,30 €	2,00 €	13 050,00 €	120 253,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran 10 mg	1 IFK	8 845,67 €	2,00 €	865,00 €	7 978,67 €
Tafamidis 20 mg	30 WKA	13 080,68 €	2,00 €	1 275,00 €	11 803,68 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

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 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 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Patisiran							
Dexamethason 10 mg ⁴	10 ILO à 5 mg	17,40 €	2,00 €	0,48 €	14,92 €	17,4	51,92 €
Paracetamol 500 mg	20 TAB à 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	17,4	2,74 €
Dimetinden 1 mg/10 kg	5 ILO	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	17,4	110,39 €
Cimetidin 5 mg/kg	10 AMP à 200 mg	19,77 €	2,00 €	0,40 €	17,37 €	17,4	60,45 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel

mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 21. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vutrisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Oktober 2022 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 Vutrisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Mit Schreiben vom 21. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 17. März 2023 übermittelt.

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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

A. Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	15. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. März 2023 15. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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))

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 11.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vutrisiran wie folgt ergänzt:

Vutrisiran

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 24.05.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Amvuttra 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 6. April 2023):

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 Patisiran

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber Patisiran:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-114) und dem Addendum (A23-12), sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteil bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und im Detail spezifische 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: Vutrisiran vs. Patisiran; offene RCT

Mortalität^a

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 ^b
Gesamtmortalität	122	2 (1,6)	42	3 (7,1)	0,23 [0,04; 1,33] ^c ; 0,078

Morbidität

Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^e (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^e (SE)	LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
Norfolk QoL-DN Gesamtwert ^g	113	47,1 (26,3)	0,9 (1,7)	38	47,3 (29,9)	3,6 (2,9)	-2,7 [-9,2; 3,7]; 0,401
Physische Funktionen / große Nervenfasern	113	23,1 (13,8)	-0,3 (0,9)	38	23,0 (14,9)	2,1 (1,6)	-2,4 [-5,9; 1,1]
Alltagsaktivitäten	113	5,7 (5,7)	1,2 (0,4)	38	5,0 (5,6)	0,5 (0,6)	0,7 [-0,7; 2,0]

Symptome	112	11,0 (6,1)	-0,4 (0,5)	38	11,2 (7,3)	0,4 (0,8)	-0,7 [-2,5; 1,0]			
Kleine Nervenfasern	113	4,6 (4,2)	0,9 (0,3)	38	5,1 (4,5)	0,8 (0,5)	0,0 [-1,1; 1,1]			
Autonome Funktionen	113	2,7 (2,9)	-0,5 (0,2)	38	3,0 (2,8)	-0,2 (0,3)	-0,3 [-0,9; 0,4]			
10-MWT [m/s]	113	1,01 (0,39)	-0,03 (0,03)	38	1,01 (0,40)	-0,07 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,441			
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS ^h)	112	64,5 (18,5)	-0,5 (1,3)	37	63,0 (16,1)	-5,3 (2,3)	4,8 [-0,3; 9,9]; 0,067			
R-ODS ^h (ergänzend dargestellt)	114	34,1 (11,0)	-1,8 (0,5)	38	34,0 (10,4)	-2,1 (0,9)	0,2 [-1,7; 2,2]; 0,809			
mNIS +7 Gesamtwert ⁸ (ergänzend dargestellt)	115	60,6 (36,0)	0,7 (1,6)	36	57,7 (33,7)	1,4 (2,8)	-0,8 [-7,0; 5,4]; 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 ^b				
Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache ^a	122	31 (25,4)	42	17 (40,5)		0,63 [0,39; 1,01] 0,067				
- Endpunkt	I.Vutrisiran					II.Patisiran				
	II.N	V.Verbesse- rung ^p n (%)	V.Stabilisi- erung ^q n (%)	V.Verschlec- herung ^r n (%)	II.Fehl- ende Wert e n (%)	II.N	K.Verbes- serung ^p n (%)	K.Stabilisi- erung ^q n (%)	K.Verschlec- herung ^r n (%)	II.Fehl- ende Wert e n (%)
a. FAP	122	5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	36 (85,7)	1 (2,4)	4 (9,5)
b. PND	122	13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	30 (71,4)	7 (16,7)	4 (9,5)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhobenⁱ

Nebenwirkungen^{a,j}

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 ^a
UEs ^k (ergänzend dargestellt)	122	119 (97,5)	42	41 (97,6)	entfällt
SUEs ^k	122	32 (26,2)	42	18 (42,9)	0,61 [0,39; 0,97] 0,045
schwere UEs ^{k,l}	122	19 (15,6)	42	16 (38,1)	0,41 [0,23; 0,72] 0,002
Abbruch wegen UEs	122	3 (2,5)	42	3 (7,1)	0,34 [0,07; 1,64] 0,174
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE) ⁿ	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,12 [0,01; 1,07] 0,031 ^o
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	122	9 (7,4)	42	8 (19,0)	0,39 [0,16; 0,94] 0,034
Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	122	4 (3,3)	42	5 (11,9)	0,28 [0,08; 0,98] 0,036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE) ^s	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,11 [0,01; 1,07] ^c 0,031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) ^t	122	1 (0,8)	42	4 (9,5)	0,09 [0,01; 0,749] ^c 0,008

a. während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran; inklusive Ereignisse, die nach der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran aber vor der ersten Dosis Vutrisiran in der Extensionsphase, also + 84 Tage im Vutrisiran-Arm und + 28 Tage im Patisiran-Arm, aufgetreten sind

b. p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

c. Effekt und KI: Berechnung des IQWiG

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

e. aus der MMRM-Auswertung

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 (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.

- 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.
- 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.
- i. Der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.
- j. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können
- k. Ereignisse, deren PT den Begriff „Amyloid“ oder „Progression“ enthalten, wurden nicht berücksichtigt.
- 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 .
- m. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt.
- 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.
- o. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- p. niedrigeres FAP-Stadium bzw. niedrigerer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- q. gleiches FAP-Stadium bzw. PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- r. höheres FAP-Stadium bzw. höherer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- s. Enthaltene PTs sind „Obstipation“ und „Lippenödem“.
- t. Enthaltene PTs sind „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“.

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

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 Amvuttra (Wirkstoff: Vutrisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vutrisiran 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:	
Vutrisiran	481 013,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patisiran	416 486,57 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	225,50 €
Tafamidis	143 611,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingesetzt werden können:

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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages 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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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))**

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 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 16. Februar 2023 (BAnz AT 11.05.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vutrisiran wie folgt ergänzt:

Vutrisiran

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Amvuttra 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 6. April 2023):

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 Patisiran

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber Patisiran:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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	↑ ↑	Vorteil bei den Endpunkten SUEs, schwere UEs und im Detail spezifische UEs.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-114) und dem Addendum (A23-12), sofern nicht anders indiziert.



Studie HELIOS-A: Vutrisiran vs. Patisiran; offene RCT

Mortalität^a

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 ^b
Gesamt mortalität	122	2 (1,6)	42	3 (7,1)	0,23 [0,04; 1,33] ^c ; 0,078

Morbidität

Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^e (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^e (SE)	LS MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Norfolk QoL-DN Gesamtwert ^g	113	47,1 (26,3)	0,9 (1,7)	38	47,3 (29,9)	3,6 (2,9)	-2,7 [-9,2; 3,7]; 0,401
Physische Funktionen/ große Nervenfasern	113	23,1 (13,8)	-0,3 (0,9)	38	23,0 (14,9)	2,1 (1,6)	-2,4 [-5,9; 1,1]
Alltagsaktivitäten	113	5,7 (5,7)	1,2 (0,4)	38	5,0 (5,6)	0,5 (0,6)	0,7 [-0,7; 2,0]
Symptome	112	11,0 (6,1)	-0,4 (0,5)	38	11,2 (7,3)	0,4 (0,8)	-0,7 [-2,5; 1,0]
Kleine Nervenfasern	113	4,6 (4,2)	0,9 (0,3)	38	5,1 (4,5)	0,8 (0,5)	0,0 [-1,1; 1,1]
Autonome Funktionen	113	2,7 (2,9)	-0,5 (0,2)	38	3,0 (2,8)	-0,2 (0,3)	-0,3 [-0,9; 0,4]
10-MWT [m/s]	113	1,01 (0,39)	-0,03 (0,03)	38	1,01 (0,40)	-0,07 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,441
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS ^h)	112	64,5 (18,5)	-0,5 (1,3)	37	63,0 (16,1)	-5,3 (2,3)	4,8 [-0,3; 9,9]; 0,067
R-ODS ^h (ergänzend dargestellt)	114	34,1 (11,0)	-1,8 (0,5)	38	34,0 (10,4)	-2,1 (0,9)	0,2 [-1,7; 2,2]; 0,809
mNIS +7 Gesamtwert ^g (ergänzend dargestellt)	115	60,6 (36,0)	0,7 (1,6)	36	57,7 (33,7)	1,4 (2,8)	-0,8 [-7,0; 5,4]; 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 ^b		
Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache ^a	122	31 (25,4)	42	17 (40,5)	0,63 [0,39; 1,01] 0,067		



Endpunkt	Vutrisiran					Patisiran				
	N	Ver- besse- rung ^p n (%)	Stabili- sierung ^q n (%)	Ver- schlech- terung ^r n (%)	Fehlende Werte n (%)	N	Ver- besse- rung ^p n (%)	Stabili- sierung ^q n (%)	Ver- schlech- terung ^r n (%)	Fehlende Werte n (%)
FAP	122	5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	36 (85,7)	1 (2,4)	4 (9,5)
PND	122	13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)	7 (5,7)	42	1 (2,4)	30 (71,4)	7 (16,7)	4 (9,5)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhobenⁱ

Nebenwirkungen^{a, j}

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 ^a
UEs ^k (ergänzend dargestellt)	122	119 (97,5)	42	41 (97,6)	entfällt
SUEs ^k	122	32 (26,2)	42	18 (42,9)	0,61 [0,39; 0,97] 0,045
schwere UEs ^{k, l}	122	19 (15,6)	42	16 (38,1)	0,41 [0,23; 0,72] 0,002
Abbruch wegen UEs	122	3 (2,5)	42	3 (7,1)	0,34 [0,07; 1,64] 0,174
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE ^h) ⁿ	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,12 [0,01; 1,07] 0,031 ^o
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	122	9 (7,4)	42	8 (19,0)	0,39 [0,16; 0,94] 0,034
Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)	122	4 (3,3)	42	5 (11,9)	0,28 [0,08; 0,98] 0,036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE) ^e	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,11 [0,01; 1,07] ^c 0,031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE) ^t	122	1 (0,8)	42	4 (9,5)	0,09 [0,01; 0,749] ^c 0,008

a während der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran; inklusive Ereignisse, die nach der 18-monatigen randomisierten Behandlungsphase Vutrisiran vs. Patisiran aber vor der ersten Dosis Vutrisiran in der Extensionsphase, also + 84 Tage im Vutrisiran-Arm und + 28 Tage im Patisiran-Arm, aufgetreten sind

b p-Wert: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

c Effekt und KI: Berechnung des IQWiG

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

e aus der MMRM-Auswertung

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 (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.



- 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.
- 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.
- i Der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.
- j relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können
- k Ereignisse, deren PT den Begriff „Amyloid“ oder „Progression“ enthalten, wurden nicht berücksichtigt.
- 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 .
- m Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt.
- 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.
- o Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
- p niedrigeres FAP-Stadium bzw. niedrigerer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- q gleiches FAP-Stadium bzw. PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- r höheres FAP-Stadium bzw. höherer PND-Wert zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn
- s Enthaltene PTs sind „Obstipation“ und „Lippenödem“.
- t Enthaltene PTs sind „Asthenie“, „generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands“, „Phlebitis an der Infusionsstelle“, „Brustkorbschmerz“, „Wärmegefühl“ und „schwellendes Gesicht“.

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

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 Amvuttra (Wirkstoff: Vutrisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vutrisiran 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:	
Vutrisiran	481 013,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patisiran	416 486,57 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	225,50 €
Tafamidis	143 611,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023)



5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Vutrisiran zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingesetzt werden können:

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

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages 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 6. April 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Vutrisiran eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 17. März 2023 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vutrisiran
- **Handelsname:** Amvuttra
- **Therapeutisches Gebiet:** Hereditäre Transthyretin-Amyloidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Der pharmazeutische Unternehmer hat schriftlich angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-15-D-877)

Modul 1

(PDF 399,21 kB)

Modul 2

(PDF 534,31 kB)

Modul 3A

(PDF 1,31 MB)

Modul 4A

(PDF 3,76 MB)

Modul 4A Anhang 4 G

(PDF 25,67 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/892/>

16.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 789,41 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vutrisiran:

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

Stand der Information: Dezember 2021

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 16.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 701,62 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 **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 57,50 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 **06.02.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vutrisiran - 2022-10-15-D-877*). 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 beigelegt 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 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 unter 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: Anfang April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadi
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alnylam Germany GmbH	06.02.2023
Alexion Pharma Germany GmbH	03.02.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	03.02.2023
AstraZeneca GmbH	06.02.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	01.02.2023
Dr. med. Maike Dohrn	05.02.2023
PD Dr. Katrin Hahn	06.02.2023
Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz Oberarzt für Neurologie, Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neurochemie, Stellvertretender Leiter des Amyloidosezentrums Niedersachsen	06.02.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2023

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
Alnylam Germany GmbH						
Hr. Nowotsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Jedlinski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Katzenmaier	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Becker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Nemeth	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wacker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Wendler-Scheinpflug	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Thomsen	ja	ja	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Schildbach	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Balko	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Dohrn	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Fr. PD Dr. Hahn (Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB), Universitätsmedizin Charité)						
Fr. PD Dr. Hahn	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie)						
Hr. Prof. Dr. Skripuletz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	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	06.02.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra®) zur Behandlung der hereditären Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2) Vorgangsnummer: 2022-10-15-D-877 IQWiG-Bericht Nr. 1495 Version 1.0 vom 12.01.2023
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>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden als Alnylam bezeichnet) hat am 15.10.2022 für den Wirkstoff Vutrisiran ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eingereicht. Vutrisiran ist zur Behandlung der „hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie 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 Vutrisiran einhergehen, hat Vutrisiran vom <i>Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)</i> den <i>Orphan-Drug-Status</i> erhalten, welcher mit der Zulassung von der Europäischen Kommission bestätigt wurde [2].</p> <p>Alnylam hat mit der Dossiereinreichung unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V angezeigt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16.01.2023 veröffentlicht.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt Alnylam insbesondere zu fünf allgemeinen Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie• Schwere unerwünschte Ereignisse• Lebensqualität	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Endpunkt <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>• Fehlende Berücksichtigung der Endpunkte Familiäre-Amyloid-Polyneuropathie (FAP) -Stadium, <i>Polyneuropathy-Disability (PND)</i> -Wert und <i>Rash-Built Overall Disability Score (R-ODS)</i> in der Nutzenbewertung <p>Des Weiteren werden noch folgende spezifische Aspekte adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Maximale Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse• Jahrestherapiekosten von Vutrisiran	
<p>Einleitung</p> <p>Vutrisiran ist eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p> <p>Das Krankheitsbild</p> <p>Bei der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie handelt es sich um eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten führt [3, 4]. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt lediglich 4,7 Jahre [5]. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im <i>Transthyretin (TTR)</i> -Gen, das überwiegend in der Leber exprimiert wird und beim gesunden Menschen als Homotetramer vorliegt. Durch Aminosäuresubstitutionen kommt es bei Patienten mit hATTR-Amyloidose zu Fehlfaltungen des Proteins, die eine Dissoziation des Transthyretins in Dimere und Monomere begünstigen, wodurch sich letztendlich toxische Amyloidfibrillen bilden [6]. Diese können sich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im gesamten extrazellulären Raum ablagern. Häufig betroffen sind die peripheren Nervenbahnen, der Gastrointestinaltrakt, aber auch die Skelettmuskulatur, das Herz und andere Organe [7, 8]. Neben der Polyneuropathie leiden die Patienten daher u. a. auch an kardialen Manifestationen, gastrointestinalen Beschwerden, Schlaganfall-ähnlichen Symptomen und Niereninsuffizienz. Es handelt sich somit um eine multisystemische Erkrankung mit vielfältigen Symptomen, wodurch die Patienten massiv in ihrem Leben und in ihrem Alltag eingeschränkt sind.</p> <p>Therapeutischer Bedarf</p> <p><i>Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor der Verfügbarkeit von Vutrisiran</i></p> <p>In der EU standen den Patienten bis zur Zulassung von Vutrisiran im Jahr 2022 drei zielgerichtete Arzneimitteltherapien (Tafamidis, Inotersen und Patisiran) zur Verfügung, die sich in der Wirksamkeit und Sicherheit sowie Therapiebelastung deutlich unterscheiden. Der bestehende therapeutische Bedarf, trotz verfügbarer Therapien, wird im folgenden Abschnitt nochmals detailliert erläutert.</p>	

Tafamidis

Die Zulassung von Tafamidis beschränkt sich auf Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie des Stadiums 1 [9]. Das Wirkprinzip zielt darauf ab, die TTR-Tetramere zu stabilisieren, die Bildung von TTR-Proteinen wird dagegen nicht inhibiert. Tafamidis verzögert lediglich den Krankheitsverlauf, hält das weitere Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht auf. 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 [9]. Der Progress tritt bei den Patienten oftmals bereits im ersten Behandlungsjahr auf und ist umso schneller ersichtlich, je weiter fortgeschritten die Polyneuropathie zu Beginn der Behandlung ist [10, 11].

Inotersen

Inotersen ist zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [12]. Es handelt sich um ein Antisense-Oligonukleotid, das den Abbau der TTR-mRNA fördert und die TTR-Proteinbiosynthese hemmt. In der pivotalen Studie zeigte sich, dass Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamt, diese im Vergleich zu Baseline jedoch nicht aufhält [13]. Aufgrund der in der Studie identifizierten Sicherheitsrisiken ist zudem ein engmaschiges und für den Patienten stark belastendes regelmäßiges Monitoring notwendig, das sowohl die Kontrolle der Thrombozytenzahl (mindestens alle zwei Wochen) als auch der Nieren- (mindestens alle drei Monate) und Leberwerte (vier Monate nach Beginn der Behandlung und anschließend mindestens jährlich) beinhaltet. Dies stellt insbesondere vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der Erkrankung eine hohe Therapiebelastung für den Patienten dar. In der Fachinformation sind zudem entsprechende Kontraindikationen aufgeführt [12]. Langzeitdaten bestätigen außerdem den Progress der Polyneuropathie und auch die weitere Verschlechterung der Lebensqualität unter Inotersen [14].

Patisiran

Patisiran ist neben Vutrisiran das einzige zugelassene Arzneimittel, das den Krankheitsverlauf der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 und 2) stabilisiert oder sogar verbessern kann. Bei beiden Arzneimitteln handelt es sich um sogenannte RNAi-Therapeutika, die basierend auf RNA-Interferenz zielgerichtet die Synthese von pathogenen TTR-Proteinen inhibieren. Dadurch wird die Bildung von Amyloidfibrillen verhindert und die Krankheitsursache direkt eliminiert.

Patisiran weist eine hohe und langanhaltende Wirksamkeit auf, deckt jedoch nicht den gesamten therapeutischen Bedarf. Die 3-wöchentliche Gabe von Patisiran erfolgt mittels Infusion und kann, da es sich um eine Dauertherapie handelt, mit einer großen Belastung für den Patienten einhergehen. Um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu senken, ist zudem eine Prämedikation notwendig, die sowohl Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blocker beinhaltet und mindestens 60 Minuten vor der Gabe von Patisiran verabreicht werden muss [15]. Die Infusionen werden überwiegend an spezialisierten Infusionszentren verabreicht. Falls klinisch angezeigt, kann zusätzlich eine Nachbeobachtungszeit erforderlich sein. Liegt ein schlechter peripherer Venenzugang vor, so besteht die Notwendigkeit für einen Dauerkatheter, der eine weitere Belastung für die Patienten darstellt.

Es lässt sich somit festhalten, dass der therapeutische Bedarf für eine krankheitsmodifizierende Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit aufweist und gleichzeitig mit einer geringeren Therapiebelastung einhergeht, nach wie vor hoch ist.

Vutrisiran deckt den hohen therapeutischen Bedarf

Vutrisiran ist, im Gegensatz zu Patisiran, ein RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das auf der von Alnylam spezifisch entwickelten *Enhanced Stabilization Chemistry*-Technologie beruht. Diese basiert auf dem Einbau chemischer Modifikationen in die siRNA des Wirkstoffes, wodurch eine hohe Beständigkeit gegenüber Nukleasen erreicht wird,

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sodass eine seltenere Dosierung erforderlich ist [16]. Die zielgerichtete Aufnahme von Vutrisiran in Hepatozyten – dem Hauptsyntheseort des TTR-Proteins – wird durch eine zusätzliche chemische Modifikation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin gewährleistet. Diese Modifikation ermöglicht eine Rezeptor-vermittelte Endozytose in Hepatozyten. Durch Kombination dieser beiden innovativen Technologien ist eine subkutane Applikation von Vutrisiran lediglich alle drei Monate notwendig. Zudem kann auf eine für den Patienten belastende Prämedikation verzichtet werden. Vutrisiran hat eine mit Patisiran mindestens vergleichbare Wirksamkeit und weist darüber hinaus Vorteile beim Sicherheitsprofil [17] und eine geringere Therapiebelastung auf [2]:</p> <ul style="list-style-type: none">• subkutane Anwendung mit Vutrisiran statt intravenös,• Anwendung von Vutrisiran nur alle drei Monate anstatt alle drei Wochen,• 4 arzneimittelbezogene Arztbesuche unter Vutrisiran anstatt 16–18 pro Jahr,• Verabreichung kann sowohl bei einem niedergelassenen Arzt als auch ambulant in Krankenhäusern erfolgen – das Aufsuchen von spezialisierten Infusionszentren ist nicht mehr notwendig und• keine zeitintensive und belastende Prämedikation erforderlich. <p>Dies ist von großer Relevanz, da es sich bei der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie um eine chronische Erkrankung handelt.</p> <p>Zusatznutzen von Vutrisiran</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassungsstudie von Vutrisiran, HELIOS-A, unterstreicht die mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran trotz geringerer Applikationsfrequenz. Dies zeigt sich nicht nur anhand der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Reduktion des TTR-Levels im Serum, sondern auch bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die die Krankheitsschwere und Symptomatik der Polyneuropathie sowie die Lebensqualität erfassen (siehe Modul 4 A) [18]. Darüber hinaus weist Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran entscheidende, patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil auf. So treten unter Vutrisiran signifikant weniger schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (UE, siehe Modul 4 A). Durch den Wegfall der Prämedikation bei der Behandlung mit Vutrisiran (im Vergleich zu Patisiran) können zudem schwerwiegende UE, die spezifisch mit der Gabe von Kortikosteroiden und der Prämedikation in Verbindung stehen, vermieden werden. Auch der Wegfall der regelmäßigen Infusionen geht mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einher. Dies zeigt sich anhand der zusätzlich durchgeführten Analyse, die mit dieser Stellungnahme eingereicht wird (siehe Referenz 40, 4. Endpunkt <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>): Spezifische UE jeglichen Schweregrades und spezifische schwerwiegende UE, die im Zusammenhang mit einer Infusion stehen, treten unter Vutrisiran signifikant seltener auf.</p> <p>Mit Vutrisiran steht den Patienten somit eine hochwirksame und verträgliche Therapie zur Verfügung, die die Polyneuropathie stoppen oder sogar wieder verbessern kann und gleichzeitig mit einer geringeren Therapiebelastung sowie einem vorteilhafteren Sicherheitsprofil einhergeht. Dabei entfallen die bisher notwendigen</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>regelmäßigen Infusionen mit Prämedikation, welche mit Komplikationen und häufigen Arztbesuchen verbunden sind.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich aufgrund der signifikanten Verringerung von schweren und schwerwiegenden UE gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV für Vutrisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Patisiran ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.</p>	
<p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Der G-BA hat für Vutrisiran in Abhängigkeit der Stadien der Polyneuropathie folgende zVT bestimmt:</p> <p>„Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Patisiran“</p> <p>Anmerkung Alnylam</p> <p>In der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden pivotalen Studie HELIOS-A, in der die Patienten mit Vutrisiran bzw. Patisiran behandelt wurden, wird die vom G-BA festgesetzte zVT adäquat umgesetzt. Wie bereits im Beratungsgespräch zu Vutrisiran und auch im Dossier dargelegt, folgt Alnylam jedoch nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 als zweckmäßig einzustufen ist. Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse leitet sich aus Sicht von Alnylam für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 Patisiran als alleinige zVT ab. Dies wird nachfolgend ausführlich begründet.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel</p> <p>Da es sich bei der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie um eine rasch progrediente Erkrankung handelt, die unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod führt, stellt das Hauptziel der Behandlung die Unterbindung der Bildung von toxischen Amyloidfibrillen dar, um somit das weitere Voranschreiten der Erkrankung zu stoppen. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der Patienten mit einer hochwirksamen Therapieoption, die direkt in den Krankheitsverlauf eingreift, ist daher essenziell.</p> <p>Grundsätzlich lässt sich anhand des Wirkmechanismus zwischen Wirkstoffen differenzieren, die die TTR-Proteinbiosynthese inhibieren, und Wirkstoffen, die eine Stabilisierung der pathogenen TTR-Tetramere bewirken und dadurch die Dissoziation in Dimere und Monomere hemmen, ohne aber die TTR-Synthese zu beeinflussen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass ausschließlich Wirkstoffe, die die Bildung des pathogenen TTR-Proteins auf Basis der RNA-Interferenz inhibieren, in randomisierten klinischen Studien gezeigt haben, dass sie das weitere Fortschreiten der Erkrankung bei einem Großteil der Patienten aufhalten und die bestehenden Symptome der Polyneuropathie sowie die Lebensqualität verbessern können.</p> <p>TTR-stabilisierende Therapie</p> <p>Tafamidis</p> <p>Tafamidis (Vyndaqel®) ist indiziert zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkungen der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu <i>verzögern</i> [9]. Der Wirkstoff Tafamidis fördert die</p>	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Vutrisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Patisiran (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"> • Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019) • Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stabilität des TTR-Tetramers, beeinflusst aber nicht dessen Expression. Die europäische Zulassung beruht auf der pivotalen Studie Fx-005, in der die Wirksamkeit von Tafamidis mit Placebo verglichen wurde. Im Gegensatz dazu liegt in der Schweiz und auch in den USA nach wie vor keine Zulassung von Tafamidis zur Behandlung der Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose vor. In den USA wurde die Zulassung aufgrund von Bedenken bzgl. der Wirksamkeit nicht ausgesprochen. So erteilte die FDA bereits im Jahr 2012 einen <i>Complete Response Letter</i> und forderte eine zweite Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, die bisher jedoch nicht vorgelegt wurde [19].</p> <p>Bei der Tafamidis-Studie Fx-005 handelt es sich um eine Phase-II-/III-Studie, in die ausschließlich Patienten mit einer <i>early-onset-V30M</i>-Mutation eingeschlossen wurden, die ein FAP-Stadium 1 aufwiesen. Ob eine vergleichbare Wirksamkeit von Tafamidis auch bei anderen Mutationen vorliegt, wurde bisher nicht anhand von randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht und nachgewiesen. Für die beiden co-primären Endpunkte <i>Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL)</i> und <i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN)</i>, die die neurologische Einschränkung bzw. die Lebensqualität messen, zeigte sich zu Monat 18 auf Basis der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo [20]. Lediglich anhand einer sekundären Analyse, bei der 30 % der Patienten der ITT-Population ausgeschlossen wurden, zeigten sich geringfügige Effekte auf die Krankheitssymptomatik [20]. Da diese Ergebnisse nicht die gesamte ITT-Population umfassen, ist grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die ausschließliche Begrenzung auf Patienten mit einer <i>early-onset-V30M</i>-Mutation sowie die geringe Ausprägung der Krankheitssymptomatik zu Studienbeginn</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021) <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 Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet sehr limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review, ein systematisches Review und eine Leitlinie identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind.</p> <p>Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Arzneimittel Patisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reduzieren weiter die Aussagekraft und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Bei der Neubewertung nach Überschreitung der 50-Millionen-€-Umsatzgrenze stellte der G-BA für Tafamidis keinen Zusatznutzen gegenüber Patisiran fest, da vom pharmazeutischen Unternehmen keine geeigneten Daten vorgelegt wurden [21].</p> <p>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 [10, 11, 22, 23]. Die Progression der Erkrankung ist dabei oftmals bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres zu verzeichnen [10]. Das Fortschreiten der Erkrankung unter Tafamidis korreliert darüber hinaus mit der Schwere der neurologischen Erkrankung zu Therapiebeginn. So weisen Patienten mit einem <i>Polyneuropathy-Disability</i> (PND) -Wert von II unter Tafamidis eine deutlich schnellere Verschlechterung der neurologischen Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit einem PND-Wert von I auf [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 Therapieziel – ein Stopp der Krankheitsprogression – nicht erreicht wird.</p> <p>Translationsmodifizierende Therapie</p>	<p>symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für alle drei Wirkstoffe liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Patisiran wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Bewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen (Patisiran vs. Placebo) festgestellt. Für Inotersen wurde in der Orphan-Drug-Bewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt, da in Bezug auf die Nebenwirkungen ein höherer Schaden unter Inotersen in der Studie vorlag. Aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € gilt der Zusatznutzen von Tafamidis in Ermangelung direkt vergleichender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patisiran) als nicht belegt.</p> <p>Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für 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.</p> <p>Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Vutrisiran 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)</p>

Patisiran

Im Gegensatz zu Tafamidis, ist Patisiran (Onpattro®) – genau wie Vutrisiran – indiziert zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Es handelt sich um eine siRNA, die spezifisch die TTR-Proteinbiosynthese hemmt. Die Zulassung von Patisiran basiert auf der pivotalen Studie APOLLO, in die Patienten unabhängig vom Mutationsstatus eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden für die Studienpopulation neben der weit verbreiteten V30M-Mutation 38 weitere Mutationen des *TTR*-Gens berichtet [24]. Demnach ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Tafamidis bei einer deutlich breiteren Patientenpopulation anhand einer randomisierten kontrollierten Studie nachgewiesen. Der vom G-BA in der Nutzenbewertung als beträchtlich eingestufte Zusatznutzen von Patisiran unterstreicht die Studienergebnisse [25]. So zeigte sich in der APOLLO-Studie über ein breites Spektrum an Wirksamkeitseindpunkten hinweg, einschließlich der Lebensqualität, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Placebo. Die Häufigkeiten der UE waren darüber hinaus zwischen den Studienarmen vergleichbar; UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten unter Patisiran signifikant seltener auf. Im Gegensatz zu Tafamidis kann unter Patisiran das Therapieziel – ein Stopp der Krankheitsprogression – erreicht werden. Dadurch wird bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline eine weitere Verschlechterung der Symptomatik verhindert und bestehende Symptome und Manifestationen sowie die Lebensqualität können sogar verbessert werden.

Patisiran ist einer Behandlung mit Tafamidis überlegen

Direkt vergleichende Studien zwischen Tafamidis und Patisiran liegen nicht vor. Es konnte jedoch ein indirekter Vergleich nach Bucher identifiziert werden, der die Wirksamkeit bei Patienten mit hATTR-

oder Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Amyloidose und Polyneuropathie zwischen Tafamidis und Patisiran vergleicht [26]. Grundlage hierfür waren die oben beschriebenen pivotalen Studien Fx-005 (Tafamidis vs. Placebo) und APOLLO (Patisiran vs. Placebo); als Brückenkomparator diente Placebo. Über alle Endpunkte hinweg zeigt sich ein mindestens numerischer und häufig auch ein statistisch signifikanter Vorteil von Patisiran gegenüber Tafamidis bei Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 [26]. Dies beinhaltet sowohl Endpunkte, die die polyneuropathische Symptomatik und den Ernährungszustand, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden. Der indirekte Vergleich verdeutlicht somit die hohe Wirksamkeit von Patisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie im Vergleich zu einer Behandlung mit Tafamidis.</p> <p>Patisiran ist auch bei Patienten hochwirksam, die unter Tafamidis eine Progression der Erkrankung aufweisen</p> <p>Wie zuvor erwähnt, weist ein Großteil der Patienten unter Tafamidis eine Krankheitsprogression auf, oftmals bereits im ersten Behandlungsjahr. In der aktuellen Therapieempfehlung <i>Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose) – Neues zu Therapieoptionen und neurologische Empfehlungen zu Untersuchungsmanagement und -standards in Deutschland und Österreich</i> sprechen sich die medizinischen Experten bei einem progredienten Verlauf der Erkrankung für eine umgehende Behandlungsumstellung aus. Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung für eine First-Line-Therapie [27], jedoch wird explizit darauf hingewiesen, dass eine Umstellung auf eine andere Behandlung nicht hinausgezögert werden soll, bis das nächste Stadium der Polyneuropathie erreicht wird: „Zeigt sich die Polyneuropathie eines</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Patienten progredient, muss und sollte nicht gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere ein nächstes Stadium erreicht, sondern frühzeitig eine Therapieumstellung vorgenommen werden“ [27]. Die Studie APOLLO zeigt, dass Patisiran auch bei Patienten wirksam ist, die unter Tafamidis einen Progress aufweisen. So ist auch bei diesen Patienten bereits nach kurzer Zeit eine Abnahme der polyneuropathischen Symptomatik zu verzeichnen, die sich bis zu Monat 18 kontinuierlich verbessert [28]. Aufgrund dieser für den Patienten bedeutsamen Vorteile kam das COMP zu dem Entschluss, dass Patisiran gegenüber Tafamidis einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen aufweist („In conclusion, the COMP was of the opinion that sufficient evidence has been provided to conclude that Onpattro is of significant benefit over authorised tafamidis in the granted therapeutic indication“) [28].</i></p> <p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich für Tafamidis keine mit Patisiran vergleichbaren Aussagen zum Behandlungserfolg bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Vutrisiran treffen lassen. Im Gegensatz zu Patisiran lässt sich unter Tafamidis die Krankheitsprogression nicht aufhalten, sodass bei dem Großteil der Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zu verzeichnen ist, oftmals bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Mit Patisiran steht dagegen eine Therapie zur Verfügung, die den krankheitsauslösenden Faktor direkt eliminiert und die polyneuropathische Symptomatik in einem klinisch relevanten Ausmaß reduziert. Dadurch kann das weitere Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten und das Ausmaß der Polyneuropathie sowie die Lebensqualität sogar verbessert werden. Patisiran ist darüber hinaus auch bei Patienten hochwirksam, bei denen eine Therapie mit Tafamidis versagt.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß dem 5. Kapitel der VerfO des G-BA soll die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sein, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Basierend auf dem hier dargelegten aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wird deutlich, dass Tafamidis nicht als eine mit Patisiran vergleichbare Therapieoption eingestuft werden kann.</p> <p>Nach Auffassung von Alnylam leitet sich daher Patisiran als alleinige zVT für Vutrisiran ab.</p>	
<p>2. Schwere unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Zu den in der HELIOS-A-Studie erhobenen schweren UE merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Die Bewertung der Schweregrade der UEs erfolgte gemäß Studienprotokoll nach den folgenden Kriterien: [...]. Diese Definition entspricht wörtlich der übergreifenden Definition der <i>National Cancer Institute (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)</i>-Grade. Dabei deckt die im Studienprotokoll vorliegende Definition eines schweren UEs die NCI CTCAE-Grade 3, 4, und 5 ab. In dem <i>Case Report Form (CRF)</i> der Studie war jedoch die Definition der Schweregrade nicht erneut aufgeführt. Zudem wurde bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad das Ereignis als schwer imputiert. Es liegt keine Angabe dazu vor wie viele Ereignisse dies betroffen hat. [...] In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu schweren UEs herangezogen, das Ausmaß wird jedoch als nicht quantifizierbar eingeschätzt.“</p> <p>Anmerkung Alnylam:</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. Bei den schweren UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Validität des Endpunkts schwere UE ist gegeben</p> <p>Ziel der HELIOS-A-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2) anhand von validierten patientenrelevanten Endpunkten über einen Zeitraum von 18 Monaten zu untersuchen. Die UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation fortlaufend erhoben. Die Bewertung der Schweregrade der UE erfolgte nach präspezifizierten Kriterien, die im Einklang mit den NCI CTCAE-Graden standen. Die Definition der jeweiligen Schweregrade war im Studienprotokoll enthalten, das den Prüfärzten vorlag, sodass eine einheitliche Einstufung des Schweregrades an allen Studienzentren gewährleistet war. Zusätzlich fand vor Studienbeginn im Rahmen eines „Investigator Meetings“ eine Schulung der Prüfärzte statt [29]. Bei allen UE wurde der Schweregrad durch die Prüfärzte berichtet; eine Imputation eines Ereignisses als schwer aufgrund fehlender Angaben zum Schweregrad fand nicht statt. Demzufolge ist eine einheitliche Operationalisierung gewährleistet und die Validität des Endpunkts schwere UE gegeben.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran für den Endpunkt schwere UE ist quantifizierbar</p> <p>In der HELIOS-A-Studie wurde die vom G-BA festgelegte zVT adäquat umgesetzt. Für die Nutzenbewertung liegen damit direkt vergleichende Daten aus einer qualitativ hochwertigen RCT der bestmöglichen Evidenzstufe Ib vor, die grundsätzlich eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Schwere UE traten während der 18-monatigen kontrollierten Behandlungsphase unter Vutrisiran lediglich bei 15,6 % der</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienteilnehmer auf, unter Patisiran dagegen bei 38,1 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war mit $p = 0,0019$ statistisch signifikant und auf Basis des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) auch klinisch relevant (<i>Risk Ratio</i> (RR) [95 %-KI] = 0,409 [0,232; 0,719]).</p> <p>Gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV stellt die bedeutsame Vermeidung von schweren Nebenwirkungen eine bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Demzufolge ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran für den Endpunkt schwere UE als beträchtlich einzustufen.</p> <p><i>Der patientenrelevante Vorteil einer Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich auch anhand weiterer Endpunkte</i></p> <p>Auch anhand der Gesamtrate der schwerwiegenden UE wird der Vorteil einer Behandlung mit Vutrisiran deutlich: So traten im Vutrisiran-Arm im Vergleich zum Patisiran-Arm über den 18-monatigen Behandlungszeitraum signifikant seltener schwerwiegende UE auf (RR [95 %-KI] = 0,612 [0,387; 0,968]; $p = 0,0360$). Unterstrichen werden diese patientenrelevanten Vorteile auch anhand spezifischer schwerer und schwerwiegender UE.</p> <p>Fazit:</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Endpunkt schwere UE ein valider patientenrelevanter Endpunkt ist, der in der Studie HELIOS-A nach einheitlichen Kriterien erhoben wurde. Die Definition der jeweiligen Schweregrade war im Studienprotokoll enthalten, das den Prüfärzten vorlag. Zusätzlich fand vor Studienbeginn eine Schulung der Prüfärzte statt; eine einheitliche Einstufung der Schweregrade ist somit gewährleistet. Bei allen UE wurde der Schweregrad durch die Prüfärzte berichtet; eine Imputation eines Ereignisses als schwer aufgrund</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlender Angaben zum Schweregrad fand nicht statt. Schwere UE traten unter Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran nicht nur statistisch signifikant seltener auf, der Unterschied ist auch als klinisch relevant einzustufen. Entgegen der Auffassung des IQWiG sind damit alle Voraussetzungen erfüllt, um das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt schwere UE zu quantifizieren.</p> <p>Aufgrund der für den Patienten bedeutsamen Vermeidung von schweren Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für den <i>Endpunkt schwere UE</i> ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vutrisiran gegenüber der zVT Patisiran.</p>	
<p>3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Norfolk-QoL-DN</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist.“</p> <p>„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>Anmerkung Alnylam:</p> <p>Aufgrund des progressiven Verlaufs und der schweren Symptomatik der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sind die Patienten erheblich in ihrem Alltag und der Lebensqualität eingeschränkt. Neben dem zunehmenden Verlust der Autonomie im Alltag geht die verminderte Lebensqualität beispielsweise mit einer unkontrollierten Diarrhö oder</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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stuhlinkontinenz einher. Hinzu kommen schwere Auswirkungen auf den Beschäftigungsstatus, wodurch die Patienten weitere Einschränkungen im alltäglichen Leben erfahren. Ab dem Zeitpunkt der Diagnose sind die Patienten daher einer großen psychischen Belastung ausgesetzt. Zu den obersten Zielen der Behandlung zählt demzufolge neben der Stabilisierung der belastenden Symptomatik die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>In der HELIOS-A-Studie wurde die Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN-Fragebogens erhoben, der ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie darstellt. Das Messinstrument wird von den Patienten ausgefüllt, sodass die Patienten den Einfluss der belastenden krankheitsbedingten Polyneuropathie 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>Ursprünglich wurde der Fragebogen für Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt [30], die Validität wurde jedoch auch spezifisch bei der hATTR-Amyloidose untersucht und bestätigt [31]. Es handelt sich um ein weit verbreitetes Messinstrument, das sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag eingesetzt wird, um die Lebensqualität von Patienten mit hATTR-Amyloidose zu evaluieren [13, 24].</p> <p>In der HELIOS-A-Studie zeigt sich, dass sich sowohl unter Vutrisiran als auch unter Patisiran die Lebensqualität im Vergleich zu Baseline stabilisiert. Dies ist zum einen anhand des Gesamt-Scores aber auch anhand der Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN ersichtlich (siehe Modul 4 A). Anhand der Responderanalyse wird zudem deutlich, dass in</p>	<p>Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beiden Studienarmen eine vergleichbare Anzahl an Patienten zu Monat 18 über eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu Baseline berichten (Vutrisiran: 55,7 %; Patisiran: 50,0 %; $p = 0,4902$). Dies ist von großer Relevanz, da die Patienten aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik häufig einer großen psychischen Belastung ausgesetzt sind und eine starke Einschränkung in der Lebensqualität aufweisen, die sich mit dem weiteren Voranschreiten der Erkrankung zunehmend verschlechtert. Demnach zeichnet sich die Behandlung mit Vutrisiran und Patisiran nicht nur durch eine Stabilisierung der Symptomatik, sondern auch durch einen Erhalt bzw. sogar eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten aus.</p> <p>Anzumerken ist an dieser Stelle, dass die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Norfolk-QoL-DN vom G-BA bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Tafamidis (D-025), Inotersen (D-381) und Patisiran (D-391) in der gleichen Indikation als geeignet und valide zur Bewertung eines Zusatznutzens eingestuft wurde [32-34].</p> <p>Dass es sich bei dem Norfolk-QoL-DN um einen Fragebogen handelt, der der Kategorie Lebensqualität zuzuordnen ist, geht auch aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch (2021-B-374) zu Vutrisiran hervor: „Der G-BA weist darüber hinaus darauf hin, dass mit dem <u>Norfolk-QoL-DN</u> ein bereits im Rahmen der Nutzenbewertung als <u>patientenrelevant</u> und in der Indikation als <u>geeignet bewerteter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u> in beiden Studien Anwendung findet und für die Nutzenbewertung somit Daten für die <u>Kategorie Lebensqualität</u> zur Verfügung stehen“ [35].</p> <p>Es haben sich zwischenzeitlich keine neuen Erkenntnisse ergeben, die zu einer abweichenden Einschätzung führen.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit:</p> <p>Entgegen der Auffassung des IQWiG, erfüllt der Fragebogen Norfolk-QoL-DN somit nach wie vor alle Kriterien, um in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt zu werden.</p>	
<p>4. Endpunkt <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i></p> <p>Zu der Auswertung des <i>Preferred Term</i> (PT) <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe nur im Vergleichsarm Ereignisse im PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ erfasst werden. Es liegen somit keine verwertbaren (vergleichenden) Daten für die Nutzenbewertung vor, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUEs berücksichtigt (siehe unten). Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten ist es erforderlich alle symptomatischen UEs (z. B. Rückenschmerzen, unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) im Rahmen der UE–Auswertung zu betrachten. Dazu müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. PT „Rückenschmerzen“) in die UE–Auswertungen einfließen (wie z. B in der Studie MAIA, siehe [36]).“</p> <p>Anmerkung Alnylam:</p> <p>Im Gegensatz zu Vutrisiran, das alle drei Monate subkutan verabreicht wird, erfolgt die Anwendung von Patisiran alle drei Wochen intravenös. Die Infusionen bedingen regelmäßige Arztbesuche und setzen eine belastende und zeitintensive (Dauer mindestens 60 Minuten)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern voraus, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (<i>Infusion-related Reaction</i>, IRR) zu minimieren. Die IRR sind als einziges wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt [37]. Zusätzlich besteht bei der intravenösen Verabreichung von Patisiran das Risiko einer Paravasation oder einer Phlebitis [37]. Trotz der hohen und langanhaltenden Wirksamkeit kann daher die Behandlung mit Patisiran mit einer Therapiebelastung für den Patienten einhergehen. Die subkutane Verabreichung von Vutrisiran führt dagegen nur zu milden oder moderaten Reaktionen an der Einstichstelle, die von transients Dauer sind, und keine Prämedikation erforderlich machen.</p> <p>In der HELIOS-A-Studie wurden UE, die im Zusammenhang mit einer Infusion standen, von den Prüfärzten im CRF dokumentiert und der Schweregrad in Übereinstimmung mit den Vorgaben im Studienprotokoll bestimmt. Da lediglich im Vergleichsarm eine Infusion verabreicht wurde, liegen für das PT <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> keine Daten aus dem Interventionsarm vor.</p> <p>Um ein vollständiges Bild zu erhalten, wurde für die Stellungnahme eine Analyse durchgeführt, in die die entsprechenden <i>System Organ Class</i> (SOC) und PT für beide Behandlungsgruppen, unabhängig von einem dokumentierten Zusammenhang mit einer Infusion, eingingen. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG empfohlen [38] und auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab (D-736) als für die Nutzenbewertung geeignet eingestuft [39].</p> <p>Die Berechnung der <i>Risk Ratios</i> (RR), der <i>Odds Ratios</i> (OR) und der absoluten Risikoreduktion (RD) erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation analog zur statistischen Analyseverfahren, die in Modul 4 A des Dossiers zu Vutrisiran ausführlich beschrieben ist. Die</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																															
<p>vollständige Analyse ist der Stellungnahme als <i>Referenz 40</i> beigelegt [40]. In Tabelle 1 dieser Stellungnahme sind die die spezifischen UE mit einem statistisch signifikanten Unterschied aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Auswertung der spezifischen UE für den Endpunkt <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (RCT HELIOS-A)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">Anteil Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th colspan="3">Behandlungseffekt* Vutrisiran vs. Patisiran</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>RR [95 % KI]</th> <th>OR [95 % KI]</th> <th>RD [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">UE jeglichen Schweregrades</td> </tr> <tr> <td colspan="7">SOC: Gefäßerkrankungen</td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>122</td> <td>18 (14,8)</td> <td rowspan="2">0,516 [0,272; 0,980]</td> <td rowspan="2">0,433 [0,188; 0,998]</td> <td rowspan="2">-13,817 [-28,859; 1,225]</td> <td rowspan="2">0,0432</td> </tr> <tr> <td>Patisiran</td> <td>42</td> <td>12 (28,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PT: Flush</td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>122</td> <td>0 (0)</td> <td rowspan="2">0,050 [0,003; 0,947]</td> <td rowspan="2">0,046 [0,002; 0,911]</td> <td rowspan="2">-7,143 [-14,932; 0,646]</td> <td rowspan="2">0,0459</td> </tr> <tr> <td>Patisiran</td> <td>42</td> <td>3 (7,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Schwerwiegende UE</td> </tr> <tr> <td colspan="7">SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>122</td> <td>1 (0,8)</td> <td rowspan="2">0,086 [0,010; 0,749]</td> <td rowspan="2">0,079 [0,009; 0,724]</td> <td rowspan="2">-8,704 [-17,725; 0,316]</td> <td rowspan="2">0,0263</td> </tr> <tr> <td>Patisiran</td> <td>42</td> <td>4 (9,5)</td> </tr> </tbody> </table>								N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt* Vutrisiran vs. Patisiran			p-Wert	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	UE jeglichen Schweregrades							SOC: Gefäßerkrankungen							Vutrisiran	122	18 (14,8)	0,516 [0,272; 0,980]	0,433 [0,188; 0,998]	-13,817 [-28,859; 1,225]	0,0432	Patisiran	42	12 (28,6)	PT: Flush							Vutrisiran	122	0 (0)	0,050 [0,003; 0,947]	0,046 [0,002; 0,911]	-7,143 [-14,932; 0,646]	0,0459	Patisiran	42	3 (7,1)	Schwerwiegende UE							SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							Vutrisiran	122	1 (0,8)	0,086 [0,010; 0,749]	0,079 [0,009; 0,724]	-8,704 [-17,725; 0,316]	0,0263	Patisiran	42	4 (9,5)
	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Behandlungseffekt* Vutrisiran vs. Patisiran			p-Wert																																																																											
			RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]																																																																												
UE jeglichen Schweregrades																																																																																	
SOC: Gefäßerkrankungen																																																																																	
Vutrisiran	122	18 (14,8)	0,516 [0,272; 0,980]	0,433 [0,188; 0,998]	-13,817 [-28,859; 1,225]	0,0432																																																																											
Patisiran	42	12 (28,6)																																																																															
PT: Flush																																																																																	
Vutrisiran	122	0 (0)	0,050 [0,003; 0,947]	0,046 [0,002; 0,911]	-7,143 [-14,932; 0,646]	0,0459																																																																											
Patisiran	42	3 (7,1)																																																																															
Schwerwiegende UE																																																																																	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort																																																																																	
Vutrisiran	122	1 (0,8)	0,086 [0,010; 0,749]	0,079 [0,009; 0,724]	-8,704 [-17,725; 0,316]	0,0263																																																																											
Patisiran	42	4 (9,5)																																																																															

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a: Unstratifizierte Analyse mittels Vierfeldertafeln zur Berechnung von OR, RR und RD. Bei der Schätzung des OR und RR wurde eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 auf alle vier Zellen bei Vierfeldertafeln mit mindestens einer beobachteten Zelle mit Nullzählung angewendet. Bei der Berechnung der RD wurde keine solche Kontinuitätskorrektur eingesetzt. Der p-Wert korrespondiert mit dem RR und basiert auf einer Normalapproximation (Wald-Test).</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; N, Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n, Zahl der Patienten mit Ereignis; OR, <i>Odds Ratio</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RD, Absolute Risikoreduktion (<i>Risk Difference</i>); RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Sowohl für die UE jeglichen Schweregrades als auch für die schwerwiegenden UE ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede ausschließlich zugunsten von Vutrisiran. Im Konkreten liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die UE jeglichen Schweregrades für die SOC <i>Gefäßkrankungen</i> (RR [95 %-KI] = 0,516; [0,272; 0,980]; p = 0,0432) und das PT <i>Flush</i> (RR [95 %-KI] = 0,050; [0,003; 0,947]; p = 0,0459) vor (Tabelle 1, [40]). Auf Ebene der schwerwiegenden UE zeigt sich für die SOC <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> (RR [95 %-KI] = 0,086; [0,010; 0,749]; p = 0,0263) der statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil zugunsten von Vutrisiran (Tabelle 1, [40]).</p> <p>Nicht nur der Wegfall der regelmäßigen Infusionen, sondern auch der Wegfall der Prämedikation ist mit patientenrelevanten Vorteilen verbunden. Dies wird anhand der <i>post-hoc</i> definierten Analyse deutlich, in der UE ausgewertet wurden, die im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation stehen (unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse (UESI) <i>Im Zusammenhang mit einer Prämedikation</i>). So zeigt sich sowohl für die jeglichen UE (RR [95 %-KI] = 0,489; [0,306; 0,783]; p = 0,0029) als auch für die schwerwiegenden UE (RR [95 %-KI] = 0,050; [0,003; 0,947]; p = 0,0459)</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der Wegfall regelmäßiger Infusionen geht mit einer Vermeidung patientenrelevanter Nebenwirkungen einher. Auf Ebene der SOC und PT (jeglichen Schweregrades und schwerwiegende UE) zeigt sich für den Endpunkt <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Vutrisiran gegenüber der zVT Patisiran. Auch der Wegfall der Prämedikation unter Vutrisiran führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Aufgrund der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt sich auf Ebene der SOC und PT, die im Zusammenhang mit einer Infusion stehen, gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen von Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran, der durch die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE sowie durch weitere spezifische UE gestützt wird.</p>	
<p>5. Berücksichtigung der Endpunkte Familiäre-Amyloid-Polyneuropathie (FAP) -Stadium, Polyneuropathy-Disability (PND) -Wert und Rash-Built Overall Disability Score (R-ODS) in der Nutzenbewertung</p> <p>Zu den Endpunkten äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>a) FAP-Stadium und PND-Wert</p> <p>„Die Veränderung des FAP-Stadiums und des PND-Wertes werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Bedeutung eines Wechsels kann patientenindividuell und abhängig vom Ausgangswert unterschiedlich groß sein. Es besteht zudem</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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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) R-ODS</p> <p>„Der pU legt 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>Anmerkung Alnylam:</p> <p>Zu a): FAP-Stadium und PND-Wert</p> <p>Die Schwere der Polyneuropathie sowie die Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten wurde in der HELIOS-A-Studie anhand der FAP-Stadien sowie der PND-Werte klassifiziert. Je höher das FAP-Stadium bzw. der PND-Wert, umso stärkere Einschränkungen weist der Patient hinsichtlich der Mobilität auf. Es handelt sich um gängige Klassifizierungsverfahren zur Einstufung der Schwere der Polyneuropathie, die auch im klinischen Alltag regelhaft Anwendung finden [7]. Die Einstufung unterliegt rein objektiven Kriterien und ist somit per se als valide einzustufen.</p> <p>Die verschiedenen FAP-Stadien bzw. PND-Werte sind wie folgt definiert:</p> <p>FAP-Stadien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium 0 – keine Beschwerden 	<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).</p> <p>Gefähigkeit, 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 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 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.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Stadium 1 – keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden (z. B. Muskelschwäche, Empfindungsstörungen)• Stadium 2 – Mobilität nur mit Gehhilfe• Stadium 3 – Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig <p>Skaleneinteilung PND-Werte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Stadium 1 – sensorische Störungen in den Gliedmaßen ohne motorische Störung• Stadium 2 – eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig• Stadium 3A – gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke• Stadium 3B – gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken• Stadium 4 – Rollstuhl notwendig oder bettlägerig <p>Die Erhebung fand durch Prüfärzte statt, die aufgrund der regelmäßigen Betreuung von Patienten mit hATTR-Amyloidose bedingter Polyneuropathie eine große Expertise bei der Verwendung dieser Messinstrumente aufwiesen. Daher ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Beurteilung der Mobilität zum Zeitpunkt der Visite auch die Mobilität im Alltag adäquat wiedergibt.</p> <p>Eine Verbesserung oder ein Verbleib in einem Stadium ist aufgrund des rasch progredienten Verlaufs und den starken Einschränkungen, die die Patienten in ihrer Mobilität erfahren, grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen.</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt „R-ODS“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 [32, 33].</p> <p>Zu b) Validität des Endpunkts R-ODS</p> <p>Anhand des R-ODS wird die Veränderung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrads gemessen. Er gliedert sich in 24 Fragen, die die Ausführbarkeit von Alltagsaktivitäten erfragen wie z. B. dem Anziehen oder sich selbstständig Essen zuzubereiten. Es handelt sich um eine Selbsteinschätzung der Patienten. 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">• 0 Punkte = unfähig, die Aktivität auszuführen• 1 Punkt = Ausführung der Aktivität mit Einschränkungen• 2 Punkte = einschränkungsfreie Ausführung der Aktivität <p>Analog zu dem 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, 42].</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 [43]. Zudem wurde die Reliabilität auch spezifisch bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie untersucht. Grundlage hierfür</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>war die pivotale Studie APOLLO, auf der die Zulassung von Patisiran beruht [44].</p> <p>Aufgrund der nachgewiesenen Validität stufte auch der G-BA bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Patisiran den Endpunkt als patientenrelevant ein und zog diesen zur Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran (D-391) im gleichen Anwendungsgebiet heran [32].</p> <p>Es lässt sich somit festhalten, dass der R-ODS ein valides Messinstrument zur Erhebung des krankheitsbedingten Invaliditätsgrads von Patienten mit hATTR-Amyloidose bedingter Polyneuropathie darstellt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Nach Ansicht von Alnylam erfüllen die Endpunkte FAP-Stadium, PND-Wert und R-ODS alle Kriterien, um – wie bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren – vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.</p> <p>Die Ergebnisse dieser patientenrelevanten Endpunkte unterstreichen die mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran. So zeigt sich über den gesamten Zeitraum von 18 Monaten eine vergleichbare Stabilisierung bzw. Verbesserung der Mobilität und auch des Invaliditätsgrades. Auch anhand der anderen im Dossier dargestellten Morbiditätseindpunkte (Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik, der Gehgeschwindigkeit, des Ernährungszustandes, des allgemeinen Gesundheitszustandes und der kardialen Symptomatik sowie Hospitalisierungsraten), die nach Auffassung von Alnylam grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen sind, wird die mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran ersichtlich.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
S.I.23, Zeile 24 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der maximalen Beobachtungsdauer von unerwünschten Ereignissen (UE) in der Studie HELIOS-A äußert sich das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Aufgrund des unterschiedlichen Dosierungsschemas von Vutrisiran und Patisiran beträgt die maximale Beobachtungsdauer für diese Endpunkte für den Vutrisiran-Arm 18 Monate plus 84 Tage und für den Patisiran-Arm 18 Monate plus 28 Tage. Es liegen keine Angaben zu der tatsächlichen Beobachtungsdauer der kontinuierlich erhobenen Endpunkte vor. Aufgrund der insgesamt langen Beobachtungsdauer in beiden Armen, betrüge bei der Berücksichtigung von Ereignissen bis zur ersten Gabe von Vutrisiran in der Extensionsphase die Beobachtungsdauer im Patisiran-Arm etwa 90 % der Beobachtungsdauer im Vutrisiran-Arm. Für die Betrachtung der relativen Risiken (RRs) werden die Beobachtungsdauern in den Studienarmen als ausreichend ähnlich angesehen. Jedoch wird der Unterschied in den Beobachtungsdauern bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.“</p> <p>Erläuterung Alnylam:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um eine multizentrische, internationale, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patienten auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Diese randomisierte kontrollierte Studienphase erstreckte sich über einen Zeitraum von 18 Monaten (= 80 Wochen). An diesen 18-monatigen Behandlungszeitraum schloss sich eine Extensionsphase an, in der alle Studienteilnehmer Vutrisiran (25 bzw. 50 mg) erhielten (ab Woche 84).</p> <p>Gemäß Studienprotokoll basierte die Analyse von UE auf Ereignissen, die während des 18-monatigen Behandlungszeitraums und bis zu 84 Tage nach der letzten Dosis von Vutrisiran (Woche 72, maximale Nachbeobachtungszeit bis Woche 84) bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis von Patisiran (Woche 81, maximale Nachbeobachtungszeit bis Woche 85) auftraten. Da alle Studienteilnehmer, die die 18-monatige Behandlungsphase vollständig abschlossen, anschließend in die Extensionsphase wechselten (Vutrisiran-Arm: 118 von 122 Patienten, Patisiran-Arm: 38 von 42 Patienten), endete die Beobachtungsdauer von UE in beiden Behandlungsarmen bereits zu Woche 84. Studienabbrüche traten während der 18-monatigen Behandlungsphase nur selten auf und die Anzahl war zwischen den Behandlungsarmen niedrig und vergleichbar (Vutrisiran: n = 4, Patisiran: n = 4).</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>Alle UE, die bis zum Übergang in die Extensionsphase auftraten, wurden in die Analyse einbezogen. UE, die ab Woche 84 auftraten, wurden im Rahmen der Extensionsphase ausgewertet, die aufgrund der fehlenden Kontrolle für die Nutzenbewertung nicht von Relevanz ist.</p> <p>Entgegen der Auffassung des IQWiG ist die Beobachtungsdauer der UE zwischen den Behandlungsarmen somit identisch.</p>	
S.II.10, 13 und Tabelle 3 S.II.11	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu den Jahrestherapiekosten von Vutrisiran merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p>„Der pU ermittelt für Vutrisiran Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 502.765,12 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen werden nicht berechnet.“</p> <p>„Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß GOP für eine Infusion werden vom pU nicht veranschlagt.“</p> <p>Erläuterung Alnylam:</p> <p>Gemäß Fachinformation wird Vutrisiran an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus subkutan verabreicht [1]. Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen gemäß GOP für die Verabreichung einer Infusion</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	fallen demnach nicht an und sind bei den Jahrestherapiekosten nicht zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Alnylam Netherlands B.V. (Alnylam) (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2023 [Zugriff: 03.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): Orphan Maintenance Assessment Report Amvuttra (synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide targeted against transthyretin mRNA, with six phosphorothioate linkages in the backbone, and nine 2'-fluoro and thirty-five 2'-O-methyl nucleoside residues in the sequence, which is covalently linked via a phosphodiester group to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues). [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/amvuttra-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
3. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*; 85(8):675-82.
5. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
6. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RM (2001): Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.
7. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*; 8(1):1-18.
8. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*; 23(7 Suppl):S107-S12.
9. Pfizer (2011): Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. (2013): Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European journal of neurology*; 20(12):1539-45.
11. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. (2016): Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of neurology*; 264(2):268-76.
12. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (Akcea) (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 26.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):22-31.
14. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. (2020): 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*; 27(8):1374-81.
15. Alnylam Netherlands B.V. (Alnylam) (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, Trapp C, Schlegel MK, Qian K, et al. (2018): Advanced siRNA designs further improve in vivo performance of GalNAc-siRNA conjugates. *Molecular Therapy*; 26(3):708-17.
17. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2022): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.
18. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment Report Amvuttra. Stand: 18.01.2023 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
19. Pfizer (2012): FDA Issues Complete Response Letter For Pfizer's Tafamidis Meglumine New Drug Application. URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-issues-complete-response-letter-for-pfizer-s-tafamidis-meglumine-new-drug-application>.
20. European Medicines Agency (EMA) (2011): Assessment Report Vyndaqel. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). [Zugriff: 19.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf.
22. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. (2016): Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of neurology*; 263(5):916-24.
23. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. (2021): Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*; 28(2):91-9.

24. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):11-21.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. Stand: 19.01.2023 URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf.
26. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. (2019): 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*; 20(4):473-81.
27. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.
28. European Medicines Agency (EMA) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report Onpattro (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA) Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/onpattro-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
29. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (Alnylam) (2019): HELIOS A Investigator meeting_VERTRAULICH.
30. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI (2008): 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*; 2(6):1075-86.
31. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies IS, Packman J, Grogan DR, et al. (2014): Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 19(2):104-14.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2641/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Inotersen-D-381.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte - Nr. 122 Tafamidis Meglumine - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumine_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-374_VERTRAULICH.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1266 Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). [Zugriff: 30.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
37. European Medicines Agency (EMA) (2018): Assessment report Onpattro. [Zugriff: 31.01.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report.pdf>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 31.01.2023 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWIGV_Vutrisiran-D-877.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum 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) Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 30.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_TrG.pdf.
40. Alnylam Pharmaceuticals Inc (Alnylam) (2023): Auswertungen zum Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion - SOC und PT - HELIOS-A.
41. Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T (2015): The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS®). Journal of the Peripheral Nervous System; 20(3):319-27.
42. Adams D (2016): Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. Current opinion in neurology; 29(Suppl 1):S1.
43. Binda D, Vanhoutte E, Cavaletti G, Cornblath D, Postma T, Frigeni B, et al. (2013): Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). European journal of cancer; 49(13):2910-8.
44. Regnault A, Denoncourt R, Strahs A, Marquis P, Cano S, Agarwal S (2017): 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).

5.2 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	05. Februar 2022
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Handelsname: Amvuttra)
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH Landsberger Str. 300, 80687 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vutrisiran (Handelsname Amvuttra) im Anwendungsgebiet der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2) veröffentlicht [1].</p> <p>Vutrisiran wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [2]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet legt der G-BA Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Patisiran fest.</p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier die pivotale Phase 3-Studie HELIOS-A vor, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran fest, basierend auf positiven Effekten in den Endpunkten zu SUEs und schweren UEs.</p> <p>Auf Grundlage einer globalen Kollaboration und bestehender Lizenzvereinbarungen entwickelt Alexion, AstraZeneca's Rare Disease Group, in Zusammenarbeit mit Neurimmune AG den Wirkstoff NI006. NI006 ist ein monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an fehlgefaltetem Transthyretin ansetzt. Der Wirkstoff ist derzeit in</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwicklung in der Phase 1b als neue Behandlungsoption in der Transthyretin-Amyloidose (siehe ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04360434).</p> <p>Daher nimmt die Alexion Pharma Germany GmbH gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Vutrisiran im o.g. Anwendungsgebiet wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen.</p> <p>Aus Sicht von Alexion Pharma Germany GmbH können betroffene Patienten bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen, insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie der hATTR-Amyloidose.</p> <p>Alexion Pharma Germany GmbH begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT): Dokumentation der Kriterien erforderlich</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet legt der G-BA Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Patisiran fest.</p> <p>Der pU folgt nicht der Auffassung des G-BAs, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt und führt Gründe hierfür an.</p> <p>Der G-BA stellt zwar im Rahmen der veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Details zur Strategie und den Ergebnissen der Literaturrecherchen dar, jedoch werden die eigentlichen Kriterien für die Festlegung der ZVT nicht dargelegt. Aus Gründen der Transparenz und der Nachvollziehbarkeit wäre es zu begrüßen, wenn der G-BA tragende Gründe für die Festlegung der ZVT ausführen und zur Verfügung stellen würde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1495. Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A22-114 1.0. 12.01.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6156/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiGV_Vutrisiran-D-877.pdf [Zugriff 20.01.2023].
- [2] Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Alynlam Pharmaceuticals GmbH. Stand September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023851> [Zugriff 20.01.2023]

5.3 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran/ Amvuttra®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Vutrisiran (Amvuttra®) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 16.01.2023 auf der Webseite des G-BA veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Anwendungsgebiet der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.</p> <p>Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene, genetische Erkrankung, bei der es aufgrund von Genmutationen zur Fehlfaltung des Transportproteins, Transthyretin, kommt. Dadurch lagern sich im gesamten Körper Amyloidfibrillen ab, welche im Krankheitsverlauf zu massiven Einschränkungen der körperlichen Funktionalität führen und schlussendlich das Leben der Patientinnen und Patienten akut bedrohen (2). Die Amyloid-Ablagerungen betreffen charakteristisch periphere Nerven, Muskeln, den Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe sowie diverse weitere Organe. So kommt es bei der hATTR-Amyloidose zu einer vielfältigen systemischen Symptomatik wie der Polyneuropathie, der Kardiomyopathie, der autonomen Dysfunktion, zu gastrointestinalen Störungen sowie zu vielfältigen weiteren Beschwerden (3). Die Betroffenen leiden unter einer erheblichen Krankheitslast, welche progredient fortschreitet.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Tegsedi für den europäischen Markt (Zulassungsinhaber: Akcea Therapeutics Ireland Ltd.), welches in der Indikation zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose in Europa zugelassen ist.</p> <p>Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Vutrisiran, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen in der Indikation geht.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zur Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik</i> anhand des <i>modified Neuropathy Impairment Scores +7 (mNIS+7)</i> und des <i>Neuropathy Impairment Scores (NIS)</i> der Studie HELIOS-A.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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 22 im Teil II der Nutzenb ewertun g, Absatz 3	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Das IQWiG legt zu dem Endpunkt <i>Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik</i> mittels mNIS+7 und NIS im Rahmen der Nutzenbewertung wie folgt dar (1):</p> <p>„Der pU legt Auswertungen zur Änderung des mNIS+7- und NIS-Wertes vor. Beide Instrumente basieren auf der Einschätzung der Ärztin oder des Arztes und werden zur Erfassung von sensomotorischen Fähigkeiten und Empfindungsverlust genutzt. Dabei werden Parameter erfasst, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden (z. B Reizweiterleitungstests). Endpunkte aus der Erhebung mittels mNIS+7 und NIS werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.“</p> <p>Anmerkung von Sobi:</p> <p>Bei der hATTR-Amyloidose kommt es charakteristisch zur Ablagerung von Amyloidfibrillen in Muskel- und Nervenfasern. Die Patientinnen und Patienten weisen aufgrund dessen oftmals Taubheitserscheinungen in ihren Gliedmaßen, den Verlust ihrer Reflexe sowie Empfindungsstörungen gegenüber Druck, Schmerz, Kälte/Wärme auf (4). So ist die Polyneuropathie ein klinisches Haupterscheinungsmerkmal dieser Erkrankung.</p>	<p><i>Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>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 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, 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</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>Infolge der fortschreitenden Polyneuropathie erleiden die Betroffenen eine Muskelatrophie, welche sich in Muskelschwäche äußert und mit massiven Einschränkungen im alltäglichen Leben einhergeht. Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium sind auf Gehhilfen bzw. einen Rollstuhl zur Fortbewegung angewiesen.</p> <p>Weiterhin sind autonome Funktionen wie die Blutdruckregulation häufig gestört (5).</p> <p>Zur Beurteilung dieser Hauptsymptomatik der hATTR-Amyloidose wurden die speziellen Instrumente, mNIS+7 und NIS, welche die Reizweiterleitung des Nervensystems, die Hirnnervenfunktion sowie die motorischen Fähigkeiten der Betroffenen und Empfindungsstörungen adressieren, verwendet (6). Des Weiteren werden gezielt sensomotorische und autonome Einschränkungen der Patientinnen und Patienten untersucht und schlussendlich in einen systematisch ermittelten Score überführt, welcher die Krankheitslast und Symptomatik der Betroffenen objektiv widerspiegelt.</p> <p>Gerade aufgrund des komplexen klinischen Erscheinungsbildes der hATTR-Amyloidose ist ein validiertes Erhebungsinstrument zur Beurteilung der Krankheitsschwere von großer Bedeutung. Der mNIS+7 sowie der NIS bilden umfangreich leichte bis massive Einschränkungen der sensomotorischen Fähigkeiten ab und</p>	<p>Gewichtung der einzelnen Domänen nicht ausreichend dargelegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>präsentieren auf systematischer Ebene die patientenrelevante Krankheitslast für den Einzelnen.</p> <p>Aus diesem Grund ist aus Sicht von Sobi der Endpunkt <i>Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik</i> wie in der Studie HELIOS-A erhoben, patientenrelevant und in die Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran heranzuziehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) 2023.
2. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-9.
3. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care.* 2017;23(7 Suppl):S107-S112.
4. 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.
5. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med.* 2015;47(8):625-38.
6. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJ, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci.* 2014;344(1-2):121-8.

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran/Amvuttra® Projekt: A22-114 Version: 1.0 Stand: 12.01.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1495
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 26, 22763 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.01.2023 eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra®) von Alnylam Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vutrisiran wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTRAmyloidose) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.</p> <p>Das Ziel des IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.</p> <p><i>Nicht-Berücksichtigung von Endpunkten</i></p> <p>Die Endpunkte modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7), Functional Ambulation Profile (FAP), Polyneuropathy Disability (PND) und Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) wurden hinsichtlich ihrer Patienten-Relevanz nicht berücksichtigt.</p>	<p><i>Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>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 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, 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.</p> <p>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.</p> <p><i>PND-Score und FAP-Stadium</i></p>

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei dem Endpunkt mNIS+7 wurde kritisiert, dass Parameter erfasst werden, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden (z.B., Reizweiterleitungstest). Dabei wurde im Verfahren zum Wirkstoff Patisiran (D-391) und im Verfahren zum Wirkstoff Inotersen (D-381) der Endpunkt mNIS+7 für die Nutzenbewertung bereits akzeptiert und ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Veränderung des FAP-Stadiums und des PND-Wertes werden durch das IQWiG für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Bedeutung eines Wechsels kann laut IQWiG patientenindividuell und abhängig vom Ausgangswert unterschiedlich groß sein. Es bestünde zudem 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. Im Verfahren zum Wirkstoff Patisiran (D-391) wurden beide Endpunkte für die Gehfähigkeit bereits akzeptiert.</p> <p>Bei dem Endpunkt R-ODS wurde kritisiert, dass der pU keine Daten vorlegt, die zeigen, dass der R-ODS im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie validiert ist. Im Verfahren zum Wirkstoff Patisiran (D-391) wurde R-ODS als Instrument zur Messung</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: 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.</p>

Stellungnehmer: Astra

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten als patientenrelevant akzeptiert und zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen.</p>	<p><i>Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)</i> Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der 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.</p>
<p>Es wurden bei einigen Endpunkten die Analyse der stetigen Daten den Responderanalysen vorgezogen, obwohl ein geeignetes Responderkriterium vorlag (z.B. in EQ-5D-5L VAS). Die aktuelle Modul 4-Vorlage sieht vor, dass bei geeignetem Responderkriterium eine Responderanalyse einer Analyse der stetigen Daten vorzuziehen ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astra

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:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	30. Januar 2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran / Amvuttra
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></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>Der Wirkstoff Vutrisiran wirkt über eine schnelle und anhaltende Reduktion von TTR im Serum. Die Behandlung wirkt demnach direkt kausal an der Wurzel der Erkrankung. Die Entwicklung der Enhanced Stabilization Chemistry (ESC)-GalNAc-Technologie ermöglicht dabei die subkutane Gabe des Wirkstoffs mit dreimonatigem Dosierungsintervall. Die unter Infusion mit dem Wirkstoff Patisiran notwendige Prämedikation entfällt. Die ESC-GalNAc-Technologie stellt einen bedeutenden Technologie-Sprung dar. Ebenso wie Patisiran ist Vutrisiran RNA-Interferenz basiert, Vutrisiran setzt sich mit der ESC-GalNAc-Technologie aber deutlich ab.</p> <p>Unter Anwendung von Vutrisiran stabilisieren sich mit Blick auf die Wirksamkeit Krankheitssymptomatik und Lebensqualität bzw. verbessern sich diese Parameter.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Blick auf die Sicherheit sind patientenrelevante Verbesserungen im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran zu beobachten, das seinerzeit bereits vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat.</p>	
<p><u>Anerkennung von Endpunkten</u></p> <p>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Neuropathie. Er wurde in allen vorangegangenen Bewertungsverfahren in der Indikation als Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität als patientenrelevant und valide anerkannt.</p> <p>Rasch-Built Overall Disability Score (R-ODS) erfasst die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten. Der Score wurde im Verfahren für Patisiran bereits vom G-BA als patientenrelevant anerkannt und als valider Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</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> <p>Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</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 Patienten über 24 Fragen zu</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt „R-ODS“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Frau Dr. Dohrn

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran/Amvuttra
Stellungnahme von	Dr. med. Maike Dohrn

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinischer Phänotyp und Rolle der Neuropathie im Kontext der Systemerkrankung: 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.</p> <p>Bereits die Erstbeschreibung (5) als „Familiäre Amyloidotische Polyneuropathie“ (FAP) zeigt, welche zentrale Rolle im Krankheitsgeschehen die periphere Neuropathie spielt: In vielen Fällen erstmanifestiert sich die Erkrankung in Form von Brennschmerzen an den Füßen, was zunächst sogar namensgebend war („Mal dos pézinhos“, Portugiesisch: „Füßschmerzen“), aber auch Minderung des Berührungs-, Temperatur- und Schärfeempfindens, zudem durch autonome Störungen wie Erektions- und Kontinenzstörungen, Durchfälle und Völlegefühl sowie vermindertes Schwitzen, Schwindel und Synkopen in aufrechter Position. Im Verlauf treten Lähmungserscheinungen auf, und es kommt zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust. Zusätzliche Manifestationen am Herzen führen zu Rhythmus- aber auch Pumpfunktionsstörungen (vor allem diastolische</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dysfunktion bei Ventrikelwandverdickung), was ebenfalls zu Schwindel, dann aber auch zu Luftnot und Beinödemen führen kann. Im Endstadium (klinische Bilder zu Patient:innen aus Deutschland z.B. in 3, 6) sind Betroffene kachektisch und bettlägerig, können Arme und Beine nicht bewegen, Stuhl und Urin nicht kontrollieren, sind luftnötig und höchstgradig anfällig für Infekte. Diese sind meistens auch die Todesursache (2).</p> <p>Zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung spielt die Neuropathie eine wichtige Rolle. Bei der Früherkennung stellt sie ein Leitsymptom dar, im Verlauf ist sie vor allem ein Leidsymptom (3, 6). Daten zu Placebo-behandelten Patient:innen aus verschiedenen klinischen Studien (7, 8, 9) verdeutlichen die rasch abnehmende Lebensqualität im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Entwicklung ursachenorientierter Medikamente zur Behandlung der Polyneuropathie bei Patient:innen mit hATTR Amyloidose ist aus klinischer Sicht somit von höchster Bedeutung.</p> <p>Ich schreibe diese Stellungnahme in meiner Rolle als klinisch und wissenschaftlich tätige Ärztin mit dem Forschungsschwerpunkt hereditäre Neuropathien. Patient:innen mit hATTR Amyloidose untersuche und behandle ich seit meiner Promotionszeit 2012; 2013 erschien mein erstes Paper zum Thema (6). Seit 2015 bin ich als Ärztin in der Neuromuskulären Ambulanz unserer Klinik tätig und habe mich u.a. im Rahmen eines Forschungsprojektes an der Unidade Corino Andrade in Porto zum Thema fortgebildet (2017). Ich bin Erstautorin des neurologischen Positionspapiers zur diagnostischen Nachverfolgung von Patient:innen mit hATTR Amyloidose im deutschsprachigen Raum (3) und berufenes Mitglied des EAN/PNS Guideline Komitees zum Thema. Stellung nehmen möchte ich zur Dringlichkeit der Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dieser sonst fatal verlaufenden Erkrankung, zu Aspekten der Behandlungsrealität im Vergleich zur HELIOS-A Studie, zu Therapieabwägungen unter Einbeziehung individueller Risikoprofile, zur Rolle der Lebensqualität im Studien- und real-life Setting sowie zu offenen Fragen und Grenzen der Behandelbarkeit. Hierauf möchte ich insgesamt abschließend meine klinisch begründete Nutzeinschätzung stützen.</p>	
<p>Behandelbarkeit und Behandlungsbedürftigkeit – Behandler:innen im Zugzwang: Aus verschiedenen Beobachtungs- und Charakterisierungsstudien zur hATTR Amyloidose (z.B. 6, 10, 11, 12) sowie aus den Placebo-Armen der drei Zulassungsstudien zu Tafamidis (7), Patisiran (8) und Inotersen (9) wissen wir, dass die Polyneuropathie unbehandelt rasch fortschreitet. Hiermit einhergehend verschlechtert sich auch die Lebensqualität im Vergleich zu den Verum-behandelten Patient:innen signifikant und – aus klinischer Sicht – dramatisch. Diese Beobachtung setzt uns, Behandler:innen selbst, aber auch die Wissenschaft und das Gesundheitswesen im Allgemeinen, unter Zugzwang. Unbehandelt verläuft die Erkrankung innerhalb von 7-11 Jahren tödlich. Aus der Literatur (1, 5) und eigenen Erfahrung (6) wird deutlich, dass das Endstadium der Erkrankung als äußerst belastend wahrgenommen wird. Aus ihren eigenen Familien ist Betroffenen oft der natürliche Verlauf der Erkrankung gut bekannt. Es ist also entscheidend, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen, genetisch zu sichern und bestmöglich zu behandeln. Open label extension Studien der Medikamente Tafamidis (13), Patisiran (14) und Inotersen (15) zeigten hierbei, dass auch im vorherigen Placebo-Arm nach Umstellung auf das Verum nach den jeweiligen (unterschiedlichen und somit nicht direkt vergleichbaren) Outcome Parametern eine signifikante</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progressionsverlangsamung zu erreichen war. Eine Rückkehr zur Baseline war aber in keiner der Studien möglich. Die Tatsache, dass in Deutschland nun vier Medikamente zur Behandlung der Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose zugelassen sind, ist eine große Hoffnung für Betroffene und verändert den Umgang mit der zuvor infausten Prognose maßgeblich. Zentren haben sich auf die Früherkennung spezialisiert und beraten und verfolgen potentielle Risikoträger:innen engmaschig. Erkrankte werden interdisziplinär aufgearbeitet und Krankheitsprogredienz systematisch erfasst (3). Große Hilflosigkeit auf Seiten der Betroffenen, Angehörigen und Behandlungsteams ist einer geschäftigen Struktur aus Diagnostik- und Therapieoptionen gewichen. Aus einer behandlungsbedürftigen Erkrankung ist eine behandelbare Erkrankung geworden.</p>	
<p>Stadien und Scores - Abbildung der Behandlungsrealität durch Outcome Parameter der Zulassungsstudien: Die FAP-Stadien wurden von Frau Professor Coutinho im Jahr 1980 nach der Gehfähigkeit der Patient:innen eingeteilt (16). Symptomatische Träger:innen einer amyloidogenen <i>TTR</i>-Mutation, die in der Lage sind, ohne Gehhilfen selbständig zu gehen, befinden sich im Stadium 1. Der Bedarf eines Gehstocks, beidseitiger Stützen oder eines Rollators definiert das Stadium 2, wohingegen das Stadium 3 durch Rollstuhlpflichtigkeit bzw. im Verlauf schließlich Bettlägerigkeit charakterisiert ist. Diese Einteilung ist praxisnah im Sinne von einfach erhebbar (ohne aufwändige Gerätschaften), zudem vergleichsweise objektiv und klar nachvollziehbar. Sie orientiert sich an den Alltagskapazitäten der Patient:innen, validiert sich also durch Realitätsbezug. Ein Nachteil dieser Einteilung ist die fehlende Trennschärfe im Hinblick auf Ursachen der Gangstörung, die sowohl auf motorische Schwäche, als auch auf</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>afferente Gangataxie und orthostatische Dysregulation sowie ggf. bei kardialer Beteiligung auch auf fehlende körperliche Belastbarkeit zurückzuführen sein können. Andere Symptome wie sensible Plus- (Parästhesien, neuropathische Schmerzen) und Minussymptome (Taubheitsgefühle, nicht gespürte Verletzungen) oder autonome Funktionsstörungen (z.B. vermindertes Schwitzen, rezidivierende Harnwegsinfekte bei Blasenentleerungsstörung, Erektionsstörungen, gastrointestinale Passagestörungen, ungeplanter Gewichtsverlust) werden nicht präzise abgebildet. Insbesondere die Grenze zwischen den Stadien 1 und 2 ist verwaschen: Oft verwenden Patient:innen einen Rollator, um ihre Gangsicherheit zu erhöhen und Stürze zu vermeiden. Dies ist eine sinnvolle Maßnahme, die nicht zur Verhinderung des Überschreitens von Zulassungsgrenzen vermieden werden sollte. Aus klinischer Sicht ergibt es also Sinn, dass Vutrisiran nicht wie Tafamidis nur für das Stadium 1, sondern für Stadien 1 und 2 zugelassen wurde. Ob Betroffene im Stadium 3 nicht mehr von einer Therapie profitieren, ist nicht in Studien belegt. Im Fall des Tetramer-Stabilizers Tafamidis wurde im Hinblick auf eine ausschließlich im frühen Verlauf indizierte Therapie mit dem „lavinartigen“ Seedingeffekt des Amyloids argumentiert: Einmal abgelagerte Amyloidkerne verleiten auch das Wildtyp-TTR-Tetramer zur Fibrillenbildung und -anlagerung (17), sodass die medikamentöse Stabilisierung dieser Theorie zufolge nicht mehr ausreichen könnte. Diese Argumentation trifft aus pathophysiologischer Sicht auf translationsmodifizierende Medikamente wie Vutrisiran nicht zu, da diese unselektiv die hepatische Synthese sowohl des mutierten als auch des nicht mutierten Proteins verhindern. Für eine Zulassung im Stadium 3 fehlen die Daten, die Nutzen und Nebenwirkungen quantifizieren, jedoch könnte es die Versorgungsrealität in Deutschland ergeben, dass nach pathophysiologischer Argumentation im Sinne einer</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einzelfallentscheidung Kostenübernahmeanträge für Vutrisiran gestellt werden.</p> <p>Im Gegensatz zu den wie oben erläutert sehr übersichtlichen, dabei aber durchaus wenig präzisen FAP Studien nach Coutinho (16) umfasst der mNIS+7 Score ein comprehensives Punktesystem, das die vielschichten sensomotorischen sowie z.T. auch autonomen Aspekte der Polyneuropathie abbildet und Progression messbar macht. Der ursprüngliche Neuropathy Impairment Score (NIS) wurde zur Messung der Erkrankungsschwere diabetischer Neuropathien entwickelt, die klinisch der Neuropathie bei hATTR Amyloidose ähneln. Abwandlungen wie der NIS-LL (ausschließlich zur Untersuchung der unteren Extremitäten) wurden bereits vielfach im Kontext der hATTR Amyloidose eingesetzt und zur Progressionsmessung validiert (18). Der mNIS+7 Score wurde in der HELIOS-A Studie in gleicher Weise erhoben, wie bereits in der APOLLO Studie validiert. Hieraus ergab sich zum ersten Mal in der Diskussion um den Stellenwert der zur hATTR Amyloidose zugelassenen Medikamente die Möglichkeit eines head-to-head Vergleiches, nämlich zwischen Patisiran und Vutrisiran. Gleichzeitig konnte anhand dieses Studiendesigns auf das neuerliche Mitlaufen einer Placebo-Kohorte verzichtet werden, was aus oben dargestellten Gründen im Rahmen der raschen Erkrankungsprogredienz ethische Konflikte eröffnet hätte.</p> <p>Der mNIS+7 Score wurde aus dem für verschiedene Polyneuropathien validierten Neuropathy Impairment Score weiterentwickelt und beinhaltet in der für die HELIOS-A und APOLLO Studien konzipierten Version eine detaillierte Aufschlüsselung von Muskelkraft (bewertet nach MRC-Scala an 24 Muskelgruppen auf beiden Seiten), Muskeleigenreflexen (an 5 Gelenken), Empfindungsschwellen für Druck-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Hitzeschmerz (unilateral an bis zu 10 Körperstellen), Neurographien (an drei motorischen und 2 sensiblen Nerven) sowie von orthostatischer Blutdruckregulation (18). Auch wenn dieses Protokoll einen motorischen Schwerpunkt setzt, bei dem 192 von 304 Punkten für Muskelkraft bzw. Muskelschwäche vergeben werden können, spiegelt dieser Score auch die sensiblen und sogar z.T. autonomen Anteile der Neuropathie wider. Dies ist bemerkenswert und unterscheidet von den meisten Neuropathiescores (Beispiele: CMTNS-2, ONLS, INCAT), insbesondere, weil hier eine möglichst objektive, also quantifizierbare Abbildung der sonst oft rein deskriptiv gehaltenen Parameter angestrebt wird. Der mNIS+7 wurde in anders modifizierter Version (Messung der Herzfrequenzvariabilität statt der orthostatischen Dysfunktion, Beibehalt weiterer sensibler Parameter aus der ersten Version des NIS+7 Scores) auch für die Zulassungsstudie von Inotersen verwendet (9). Zur Messung der Polyneuropathieschwere und -progression ist der mNIS+7 somit ein repräsentativer und gut validierter Outcome Parameter. Anhand des mNIS+7 Scores konnte in der HELIOS-A Studie gezeigt werden, dass Vutrisiran dem Patisiran an Wirksamkeit nicht unterlegen ist (19). In der klinischen Realität erheben manchen Zentren in Deutschland auch fernab von Studien den mNIS+7 oder eine Auswahl seiner Items als Verlaufsparemeter. Das gesamte Protokoll ist in seiner Durchführung allerdings zeitaufwändig, und beispielsweise die zur Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle notwendige Thermode steht nicht an allen Zentren zur Verfügung. Wird eine quantitativ sensorische Testung (QST) durchgeführt, verwenden einige Zentren anstelle des von der Mayo Clinic etablierten smart somatotopic QST Protokolls stattdessen das validierte Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS), welches ebenfalls zeitaufwändig ist, dafür aber neben der Bestimmung</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>definierter Empfindungsschwellen auch detailliertere Musteranalysen im Hinblick auf Funktion und Dysfunktion einzelner Nervenfasergütes zulässt (20).</p> <p>Schon nach Veröffentlichung der APOLLO Studie wurde 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. Auch wenn nicht von jedem Zentrum in gleicher Vollständigkeit der mNIS+7 angewandt wird, so bilden die hierbei verwendeten Einzelparameter dennoch auch in der klinischen Realität die gemessene Neuropathieschwere gut ab.</p> <p>Ein anderer in der HELIOS-A Studie angewandter Score (19) ist der Karnowsky Index. Dieser wurde zur Erhebung des Allgemeinzustandes konzipiert und findet vor allem in der Inneren Medizin regelhaft Verwendung. Die dargestellten Prozenträge bilden die Alltagseinschränkungen betroffener Patient:innen ab und orientieren sich hierbei vor allem an der Selbstversorgungsfähigkeit und aktiven Teilhabe an Alltagsaktivitäten. Damit ist dieser Score nicht spezifisch für die Polyneuropathie, sondern erfasst vielmehr den Gesamtzustand Betroffener mit allen Organmanifestationen und ggf. Komorbiditäten. Es wäre aus klinischer Sicht plausibel, anzunehmen, dass der Karnowsky Index bei Patient:innen mit hATTR Amyloidose mit Scores wie dem</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mNIS+7 oder den Coutinho Stadien invers korreliert, jedoch vermutlich nicht streng monoton bzw. nicht linear. Je fortgeschrittener das FAP Stadium, desto niedriger der Karnowsky-Index, vermutlich sogar mit S-förmigem Abfall der Kurve. Betroffene aufgrund eines erniedrigten Karnowsky-Index aus einer Phase 3 Studie auszuschließen, ergibt deshalb Sinn, weil er unspezifisch ist und mit höherem Score das Risiko wächst, dass zusätzliche Organmanifestationen oder Komorbiditäten die Messbarkeit der Polyneuropathieschwere verwischen oder das Auftreten von UEs oder SUEs begünstigen, ohne dass dies zwingend in einem Kausalitätszusammenhang mit der Studienmedikation stehen müsste. In der Versorgungsrealität stellte aus genannten Gründen aber ein erniedrigter Karnowsky-Index aus klinischer Sicht keine Kontraindikation zur Gabe von Vutrisiran dar, insbesondere dann, wenn sich Patient:innen basierend auf dem Neuropathiestadium innerhalb der Zulassung befinden.</p>	
<p>Aufklären, abwägen, anpassen - Erste eigene Erfahrungen mit Vutrisiran: Therapieentscheidungen stellen im klinischen Alltag immer eine Einzelfallabwägung dar. Verschiedene Erfahrungsberichte aus großen Zentren haben gezeigt, dass Tafamidis meglumine zur Behandlung der Neuropathie vor allem dann effektiv sein kann, 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</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entsprechend einfacher, nach autosomal dominantem Erbgang die jeweiligen Risikopersonen zu identifizieren. In Deutschland entspricht dies nur einem geringen Anteil der Behandlungsrealität. Vergleichsweise spät erkannt wird die hATTR Amyloidose unter anderem deshalb, weil sie sich gerade zu Beginn mit sehr unspezifischen Beschwerden manifestiert und gleichzeitig vielen Behandler:innen, insbesondere außerhalb universitärer Versorgungsstrukturen, nicht bekannt ist. Die Amyloidablagerung erfolgt um sogenannte seeds herum, was bedeutet, dass die abgelagerten und in ihrer Quartärstruktur (Fibrillen statt Tetramere) neu organisierten TTR seeds auch nicht mutiertes TTR Protein dazu verleiten, sich um die Amyloidkerne herum anzulagern (17). Dieser bildliche Lawineneffekt könnte aus pathophysiologischer Sicht erklären, warum die alleinige Stabilisierung des TTR-Tetramers im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nicht mehr ausreicht, um die Progredienz zu stoppen. Umso hilfreicher ist es, dass Patisiran und Vutrisiran wie auch Inotersen unselektiv sowohl das mutierte als auch das Wildtyp-Protein herunterregulieren. In die Therapieentscheidung fließt also die Erkrankungsschwere zum Diagnosezeitpunkt ein, basierend auf überwiegend aus Portugal stammenden Daten aber auch die molekulargenetische Veränderung und das Geschlecht der Betroffenen (21). Gleichzeitig entscheidend ist das Nebenwirkungsprofil, sodass Inotersen zum Beispiel bei Patient:innen mit erhöhtem Blutungsrisiko, Knochenmarkerkrankungen oder vorbestehender Niereninsuffizienz mit größerer Vorsicht zum Einsatz käme als Patisiran und Vutrisiran. Sind unter Patisiran schwere Infusionsreaktionen aufgetreten oder ist der Venenstatus der Betroffenen nicht mit einer Langzeitinfusionstherapie in Einklang zu</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bringen, dann wäre eine subkutane Applikationsform der intravenösen gegenüber zu bevorzugen.</p> <p>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 (6): 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 unserem Zentrum 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. Die Entscheidung zwischen Patisiran und Vutrisiran orientiert sich wiederum in der klinischen Praxis, der Studienlage entsprechend, weniger an der Wirksamkeit als am Venenstatus und an bisherigen Infusionsreaktionen. 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</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p>	
<p>Überleben und Lebensqualität – Einflussfaktoren von Therapieentscheidungen jenseits der Randomisierung: Zweifellos hat die HELIOS-A Studie gezeigt, dass Vutrisiran die Progredienz der Neuropathie bei hATTR Amyloidose signifikant reduziert bzw. im Mittel über den Beobachtungszeitraum sogar stoppt (19). Wenn die Erkrankungsprogredienz also gestoppt bzw. verlangsamt wird, so liegt der Schluss nah, dass auch das Überleben betroffener Patient:innen verlängert ist. Dieses wurde zwar bei gegebenem Studiendesign nicht als direkter Outcome Parameter definiert, was sinnvoll erscheint, da überwiegend Patient:innen im Stadium 1 und 2 eingeschlossen wurden, die auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung über den gegebenen Beobachtungszeitpunkt nicht verstorben wären. Ursachenübergreifendes Versterben (all cause mortality) ist allerdings ein sekundärer Outcome Parameter der für 30 Monate geplanten HELIOS-B Studie (NCT04153149), die den Effekt von Vutrisiran auf den</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlauf der hATTR-assoziierten Kardiomyopathie untersucht. Auch die bisherigen Daten zu Patisiran (22, 23) sprechen dafür, dass sich unter siRNA-basierter TTR-Translationsinhibition das Überleben verlängern lässt. Ebenso zeigen die real-life Erfahrungen an den Zentren, dass betroffene Patient:innen beginnen, unter Therapie die vormaligen Lebenserwartungen zu übertreffen: einer unserer am längsten behandelten Patienten (Tafamidis 2016-2018, Patisiran 2019-2022, Vutrisiran seit 2022) befindet sich jetzt seit 11 Jahren im Coutinho Stadium 1.</p> <p>Entscheidend ist dabei wohlgermerkt nicht bloß das Überleben, sondern vor allem auch die Lebensqualität. Dass diese signifikant höher ist gegenüber Placebo haben die APOLLO und HELIOS-A Studien mit Hilfe des Norfolk Quality of Life Scores dargestellt (8, 19), ein 46 Items umfassender Fragebogen, der zur Messung der Lebensqualität bei Diabetischen Neuropathien entwickelt und im Kontext der hATTR Amyloidose in verschiedenen vorausgegangenen Studien validiert wurde (8, 9, 24). Inhaltlich bezieht sich der Norfolk QoL Score auf Neuropathie-typische Symptome wie Brennschmerzen, Kribbelparästhesien oder Muskelschwäche, auf unmittelbare Konsequenzen dieser Symptome wie Schlafstörungen und Medikationsbedarf, auf Aktivitäten des täglichen Lebens und schließlich auf nicht neuropathiebedingte Gesundheitsfragen. Nicht eigens adressiert werden Aspekte wie Depressivität und Angst, Sorgen um (betroffene oder potentiell betroffene) Angehörige, Krankheitseinflüsse auf Berufswahl und Familienplanung oder aber spezifische Schuldgefühle und Lebensmüdigkeit.</p> <p>Die HELIOS-A Studie ergab, dass Vutrisiran gegenüber Patisiran im Hinblick auf Lebensqualität nicht unterlegen ist (19). Welchen Effekt auf</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Lebensqualität das Verabreichungsschema (alle drei Wochen intravenös für Patisiran vs. alle drei Monate subkutan für Vutrisiran) ausmacht, lässt diese Studie offen. Erstens fokussieren die abgefragten Items nicht auf Effekte therapeutischer Interventionen, sondern auf Effekte der Neuropathieschwere auf die Lebensqualität, und zweitens waren Behandler:innen und Studienteilnehmende im Hinblick auf das Applikationsschema nicht verblindet. Gerade diesen Unterschied kann die HELIOS-A Studie somit also nicht sauber herausarbeiten. Aus dem klinischen Alltag heraus ist anzunehmen, dass berufstätige und am Sozialleben aktiv teilnehmende Patient:innen von Vutrisiran profitieren werden, da sie weniger oft und weniger lange in ihrer Alltagsplanung und damit in ihrer professionellen und persönlichen Zielverwirklichung eingeschränkt sind. Auf der anderen Seite könnte aufgrund der höheren Invasivität der Applikation von Patisiran auch der Placebo-Effekt im Hinblick auf den subjektiven Zugewinn an Lebensqualität größer sein. Im Kontext einer so schweren, chronischen Erkrankung, von der zum Teil mehrere Familienmitglieder betroffen sind, ist es allerdings ein übergeordnetes Ziel von höchster Priorität, dass Betroffene sich in ihrem Alltag nicht maßgeblich an ihr Kranksein erinnert fühlen müssen. Die Effekte von Vutrisiran auf die von Betroffenen und Angehörigen empfundene Angst vor schwerer Erkrankung, vor Siechtum und Tod und die damit verbundene mentale und familiäre Belastung müssen auf andere Weise in einem langfristigeren Setting untersucht werden.</p>	
<p>Zwischen Progressionsstopp und Heilung - Offene Fragen und ausstehende Herausforderungen: Durch die Entwicklung ursachenorientierter Medikamente ist die hATTR Amyloidose zu einer Modellerkrankung für neuartige (genetische) Therapien geworden. Eine</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Besonderheit stellt dabei dar, dass das Nervensystem als Ort des Krankheitsgeschehens nicht gleichzeitig auch der Ort der Krankheitsentstehung ist. Die Leber hingegen ist durch ihre hohe Stoffwechselfunktion besser zu adressieren, eine Tatsache, für die Vutrisiran ein gutes Beispiel ist. Durch Konjugation eines GalNAc-Ankers am Zuckergerüst der Ribonukleinsäure wird das Medikament rezeptorvermittelt (Asialoglykoproteinrezeptor) in die Leber aufgenommen, sodass geringere Dosierungen notwendig sind, um ausreichende Konzentrationen am Wirkort zu erreichen. Gleichzeitig ist Vutrisiran durch Veränderungen des chemischen Gerüsts selbst vergleichsweise gut geschützt vor RNasen, RNA-abbauenden Enzymen, die die Wirkdauer erheblich reduzieren können. Dies ermöglicht längere Dosierungsintervalle und eine subkutane Applikation. Im Vergleich zu Patisiran haben die geringere Dosis und die längeren Dosierintervalle den Vorteil, dass weniger Infusionsreaktionen auftreten und keine Prämedikation mit H1- und H2-Blockern, Paracetamol und Kortikosteroiden notwendig ist. Die IQWiG-Analyse zur Nutzenbewertung von Vutrisiran hat entsprechend gegenüber Patisiran ergeben, dass sich aus der Reduktion von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit insgesamt ein Zusatznutzen ableiten lässt. Diese Einschätzung ist bedeutend, vor allem, wenn beachtet wird, dass schon Patisiran gegenüber den bisherigen Behandlungsoptionen einen erheblichen Zusatznutzen aufwies.</p> <p>Stellt Vutrisiran demzufolge jetzt eine Heilungsoption dar? Diese bewusst rhetorisch gestellte Frage ist leider weiterhin mit Nein zu beantworten. Durch die verlängerten Lebensdauern betroffener Patient:innen wandelt sich nun zunehmend der Phänotyp der hATTR Amyloidose (25). Da keines der bislang zugelassenen Medikamente</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blut-Hirn-Schranken-gängig ist, findet im Plexus choroideus sowie in der Retina, wo gemeinsam ca. 10% der TTR-Produktion stattfinden, bislang keine effektive TTR-Tetramerstabilisierung oder Translationsmodifikation statt. Bei lebertransplantierten p.Val50Met Mutationsträger:innen zeigte eine portugiesische Studie, dass im Mittel 14 Jahre nach Erstmanifestation der Polyneuropathie, also jenseits der durchschnittlichen Lebenserwartung ohne Therapie, aber durchaus innerhalb der Lebensspanne behandelter Patient:innen, zunehmend kognitive Auffälligkeiten, cerebrale Mikroblutungen sowie schlaganfallähnliche An- und Ausfälle im Zuge einer cerebralen Amyloidangiopathie auftraten (26). Am Auge kommt es im ungebremsten Verlauf zu Glaskörpertrübungen und Sekundärglaukomata. Spätmanifestationen wie Demenz und Blindheit sind bisher therapeutisch unzureichend adressiert, und <i>TTR</i>-Mutationen, die schon im frühen Verlauf zu okulären (z.B. p.Arg54Gly, p.Lys55Thr, p.Trp61Leu, p.Tyr89His, and p.Gly83Arg) und ZNS-Manifestationen (z.B. p.Leu33Pro, p.Asp38Gly, p.Ala45Thr, p.Val50Cys, p.Tyr69Pro, p.Tyr89His, and p.Tyr134Cys) führen, sind diesbezüglich weiterhin mit einer schlechten Prognose assoziiert. Applikationsformen sollten zukünftig also dahingehend weiterentwickelt werden, dass sie Körperkompartimentgrenzen überwinden. Zudem wäre unter Berücksichtigung der TTR-Funktion im Nervensystem eine allelspezifische Translationsregulation eine vielversprechende Weiterentwicklungsoption.</p>	
<p>Nutzenbewertung von Vutrisiran aus klinischer Sicht – Zusammenfassung und Fazit: In der Zusammenschau stellt die Auswahlmöglichkeit zwischen mehreren ursachenorientierten Therapieoptionen eine besondere Situation dar, die eine gründliche</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abwägung individueller Einflussfaktoren erfordert und, in der Summe, mit einer großen Verantwortung einhergeht. Im Vergleich zur klinischen Arbeit vor Zulassung oben dargestellter Medikamente hat sich die Versorgungssituation für Betroffene und Behandler:innen erheblich verbessert. Vutrisiran ist dabei ein Medikament, das der Studienlage zufolge an Wirksamkeit dem erheblichen Nutzen von Patisiran in nichts nachsteht und an Nebenwirkungen einschließlich der Behandlungslast für betroffene Patient:innen sogar einen Zusatznutzen bringt. In diesem Punkt deckt sich meine eigene Einschätzung ohne Abweichung mit der des IQWiG-Gutachtens. Der Aspekt Lebensqualität ist, meines Erachtens, noch wesentlich vielschichtiger als durch den Norfolk QoL Score abbildbar. Seltenerer Medikationsgaben und geringere Nebenwirkungen werden sich meiner Einschätzung nach langfristig auf das Krankheitserleben bzw. Gesundheitsgefühl Betroffener und ihrer Familien auswirken (27), was sich wiederum durch weniger Hoffnungslosigkeit und Zukunftsängste, dafür aber durch mehr Zuversicht und Lebensmut äußern sollte. Familien könnten sich langfristig wieder mehr Teilhabe am Sozialleben zutrauen, sich weniger eingeschränkt fühlen bei der Berufswahl und Familienplanung, sich eher wieder vornehmen, Reisen zu unternehmen, die länger als drei Wochen (entsprechend dem Dosierintervall von Patisiran) dauern oder sich anderen, sonst untergeordneten Gesundheitsfragen widmen. Insgesamt wird die Markteinführung von Medikamenten wie Patisiran und Vutrisiran zu weniger krankheitsassoziierten Komplikationen der Grunderkrankung führen, zu weniger Aufhalten auf Intensivstation, und zu weniger Rehabilitations- und Pflegebedarf.</p> <p>Im Label behandelt werden gemäß der EMA-Zulassung Patient:innen im Stadium 1 und 2 der Polyneuropathie. Das bedeutet, dass</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anlagenträger:innen einer Risikomutation, Betroffene mit (bisher) alleiniger Kardiomyopathie und Patient:innen, die aufgrund von Muskelschwäche, afferenter Ataxie oder orthostatischer Dysfunktion ihre Gehfähigkeit verloren haben, nicht innerhalb der Zulassungsgrenzen behandelt werden können. Grund dafür ist vor allem die diesbezüglich dünne Studienlage. In der APOLLO Studie wurde nur ein Patient im Stadium 3 eingeschlossen und in den Placebo-Arm randomisiert. Betrachtet man jedoch den Pathomechanismus genauer, so erscheint es plausibel, dass ein Knockdown des amyloidogenen Proteints TTR in jedem Krankheitsstadium zu einer Verlangsamung des Fortschreitens führen müsste: Nach initialer, durch pathogene Mutationen begünstigte Dissoziation des TTR-Tetramers und anschließende Entfaltung der in ihrer Tertiärstruktur instabilen Monomere zirkulieren dann prä-amyloide Fibrillen, welche sich schließlich in der Orientierung ihrer Beta-Faltblätter neu anordnen und irreversibel extrazellulär im Gewebe ablagern. Wie genau dieses TTR-Amyloid die Nerven schädigt, ist nicht in Gänze verstanden, hypothetisiert wird aber u.a. die Aktivierung von Inflammationskaskaden, wobei u.a. Rezeptoren für Advanced Glycation End Products (RAGE) eine Rolle spielen, ähnlich wie bei diabetischen Neuropathien (28). In jedem Fall wird das Amyloidwachstum, aber auch das Zirkulieren prä-amyloider Fibrillen durch TTR-Knockdown verhindert. Patient:innen in Stadium 3 nach Coutinho sind bereits schwer beeinträchtigt und haben eine stark eingeschränkte Lebenserwartung. Unbehandelt ist ihre Prognose unmittelbar infaust. Sofern aus pathophysiologischer Sicht nichts gegen ein Ansprechen auf die Therapie spricht, ist es deshalb erwägenswert, bei gesicherter molekulargenetischer Mutation eine Einzelfallabwägung anzustellen.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Effekt von Vutrisiran auf die Kardiomyopathie bei Patient:innen mit hATTR und wtATTR Amyloidose wird derzeit im Rahmen der HELIOS-B Studie in einem Placebo-kontrollierten Setting untersucht.</p> <p>Als Fazit aus den angestellten Überlegungen schließe ich, dass die Auswahl des individuell am besten geeigneten Medikaments nach wie vor einer umsichtigen Einzelfallabwägung bedarf. Eine neurologische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der hATTR-assoziierten Polyneuropathie wird derzeit von der Peripheral Nerve Society und European Academy of Neurology vorbereitet. Die HELIOS-A Studie war die erste Head-to-head Studie, die einen Direktvergleich zweier nun zugelassener Medikamente ermöglicht (19). Basierend auf ihren Ergebnissen fällt im Vergleich zwischen Vutrisiran und Patisiran vor allem, aber nicht ausschließlich der Aspekt der erhöhten Sicherheit ins Gewicht. Ein Zusatznutzen ist somit begründet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Dohrn

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:	

Literaturverzeichnis

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. Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75(3), 408-427.
6. Dohrn, M. F., Röcken, C., De Bleecker, 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Koike, H., Tanaka, F., Hashimoto, R., Tomita, M., Kawagashira, Y., Iijima, M., ... & Sobue, G. (2012). Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 152-158.
11. Adams, D., Coelho, T., Obici, L., Merlini, G., Mincheva, Z., Suanprasert, N., ... & Dyck, P. J. (2015). Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*, 85(8), 675-682.
12. Coelho, T., Inês, M., Conceição, I., Soares, M., de Carvalho, M., & Costa, J. (2018). Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 91(21), e1999-e2009.
13. 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.

14. Adams, D., Ando, Y., Beirão, J. M., Coelho, T., Gertz, M. A., Gillmore, J. D., ... & Merlini, G. (2021). Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*, *268*, 2109-2122.
15. 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.
16. 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.
17. Liepnieks, J. J., & Benson, M. D. (2007). Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*, *14*(4), 277-282.
18. Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J. F., Antonino, I., ... & Dyck, P. J. (2019). Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS+ 7. *Journal of the neurological sciences*, *405*, 116424.
19. 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.
20. Rolke, R., Baron, R., Maier, C. A., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., ... & Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, *123*(3), 231-243.
21. 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).
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. Antonopoulos, A. S., Panagiotopoulos, I., Kouroutzoglou, A., Koutsis, G., Toskas, P., Lazaros, G., ... & Vlachopoulos, C. (2022). Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, *24*(9), 1677-1696
24. Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S., Packman, J., Grogan, D. R., & Coelho, T. (2014). Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *19*(2), 104-114.
25. Dohrn, M. F., Medina, J., Olaciregui Dague, K. R., & Hund, E. (2021). Are we creating a new phenotype? Physiological barriers and ethical considerations in the treatment of hereditary transthyretin-amyloidosis. *Neurological Research and Practice*, *3*(1), 1-11.
26. Maia, L. F., Magalhães, R., Freitas, J., Taipa, R., Pires, M. M., Osório, H., ... & Coelho, T. (2015). CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(2), 159-167.

27. Inês, M., Coelho, T., Conceição, I., Ferreira, L., de Carvalho, M., & Costa, J. (2020). Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 1-9.
28. Sousa, M. M., Du Yan, S., Stern, D., & Saraiva, M. J. (2000). Interaction of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) with transthyretin triggers nuclear transcription factor kB (NF-kB) activation. *Laboratory investigation*, *80*(7), 1101-1110.

5.7 Stellungnahme Frau PD Dr. Hahn

Datum	<< 6.2.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Amvuttra® >>
Stellungnahme von	<< PD Dr. Katrin Hahn >>

Abkürzungen:

hATTR -Amyloidose	hereditäre Transthyretin Amyloidose
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score der unteren Extremitäten
PNP	Polyneuropathie
p.Val50Met	Valin-Methionin-Mutation an Position 50 des TTR Gens
TTR	Transthyretin
ZNS	Zentrales Nervensystem

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich schreibe diese Stellungnahme als Neurologin und Expertin in der Behandlung von PatientInnen mit hereditärer Transthyretin Amyloidose (hATTR-Amyloidose) [1-9]. Es liegen persönliche Erfahrungen in der Behandlung von hATTR-Amyloidose PatientInnen im Stadium 1 und 2 Polyneuropathie mit Vutrisiran vor. Das Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB) ist auf die Behandlung von PatientInnen mit Amyloidose spezialisiert (https://amyloidosis-center.charite.de/). Im ACCB werden aktuell ca. 350 PatientInnen mit verschiedenen Subtypen einer Amyloidose behandelt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die hereditäre Transthyretin Amyloidose ist eine seltene Erbkrankheit mit autosomal dominanter Vererbung, die mit mehreren Punktmutationen im Transthyretin (TTR)-Gen assoziiert ist. Über 140 pathogene Mutationen sind derzeit bekannt, die häufigste davon ist die Gründermutation p.Val50Met [10]. In endemischen Regionen findet sich diese Mutation in etwa 99% der portugiesischen bzw. 95% der schwedischen PatientInnen [11, 12], wohingegen in nicht-endemischen Ländern wie Deutschland die heterogene Variabilität deutlich größer ist [13].</p> <p>Die Mutationen bedingen eine thermodynamische Instabilität des TTR Tetramer mit dem Ergebnis einer Dissoziation in Monomere, Fehlfaltung und Aggregation zu Amyloidfibrillen, die sich in diversen</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Organen ablagern und zu einer Organfehlfunktion führen. Der klinische Phänotyp ist in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation variabel, häufig aber mit einer schnell fortschreitenden sensomotorischen und autonomen Polyneuropathie, einer kardialen Dysfunktion aber auch gastrointestinalen, nephrologischen, okulären oder Symptomen des zentralen Nervensystems (ZNS) assoziiert. Unbehandelt führt die Erkrankung nach 7-11 Jahren zum Tod der PatientInnen [11, 14].</p> <p>Bisher zugelassene Medikamente orientieren sich entweder am Ausprägungsgrad der Polyneuropathie (Tafamidis [Vyndaquel®] 20mg für Patienten im Stadium 1 Polyneuropathie [nach Coutinho], Patisiran [Onpattro®] für PatientInnen im Stadium 1 oder 2 und Inotersen [Tegsedi®] für PatientInnen im Stadium 1 oder 2) oder dem Vorliegen einer Kardiomyopathie (Tafamidis [Vyndaquel®] 61mg) [1, 15]. Im Kontext der verfügbaren Medikationen tritt die historisch als erste Therapie zugelassene Lebertransplantation in den Hintergrund.</p> <p>Die Verfügbarkeit medikamentöser Therapieoptionen hat ohne Zweifel zu einer signifikanten Verbesserung der Versorgungssituation in PatientInnen mit hATTR-Amyloidose geführt, ohne das zum jetzigen Zeitpunkt eine Heilung der Erkrankung möglich ist. Die Therapien adressieren in unterschiedlicher Art und Weise entweder die Polyneuropathie und können hier zu einer Verlangsamung des Verlaufes (Tafamidis, Inotersen [16, 17]) bzw. einer Stabilisierung bis zur Verbesserung (Patisiran [18]) beitragen oder adressieren die</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kardiomyopathie (Tafamidis 61mg [15]). In Europa besteht eine Zulassung für den Tetramerstabilisator Tafamidis für Patienten im Stadium 1 der Erkrankung, allerdings war die Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung begrenzt und partiell der dringenden klinischen Notwendigkeit geschuldet [19]. In einer retrospektiven Analyse wurde die langfristige Ansprechrate für Tafamidis mit 34% eingeschätzt, wohingegen 30% einen unbeeinflussten bzw. 36% partiellen Progress aufwiesen [20].</p> <p>Bestimmte TTR Varianten begünstigen Krankheitsmanifestationen im ZNS oder in den Augen, was sich durch die TTR-Produktion im Plexus chorioideus bzw. in der Netzhaut erklärt. Diese Kompartimente können von keinem der zugelassenen Medikamente ausreichend erreicht werden [21]. Darüber hinaus erfordern die Therapien entweder ein umfangreiches Monitoring (z.B. Kontrolle der Thrombozyten unter Inotersen) oder 3-wöchentliche intravenöse Gaben einschließlich einer Prämedikation (Patisiran), die ein höheres Risiko von Nebenwirkungen haben bzw. mit einem pflegerischen, ärztlichen als auch patientenseitigen Einsatz verbunden sind. Häufige Nebenwirkungen unter Patisiran sind periphere Ödeme oder infusions-assoziierte Reaktionen (z.B. Schmerz, flush, Übelkeit, abdominelle Schmerzen), die -wenn auch sehr selten- zum Abbruch der Therapie führen können [18]. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapien in der Versorgung vom PatientInnen mit hATTR-Amyloidose.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die positive Nutzenbewertung für das Medikament Vutrisiran ist aus meiner Sicht zu befürworten. Hervorzuheben ist dabei die Verbesserung des Sicherheitsprofils im Vergleich zu Patisiran bei einem mindestens vergleichbaren Behandlungserfolg. Relevant ist zudem die nur 3 monatliche subkutane Applikation von Vutrisiran im Vergleich zu 3-wöchentlichen intravenösen Patisiran Infusionen mit Prämedikation und dem Risiko von infusionsbedingten Reaktionen. Damit erweitert und verbessert sich das Behandlungsspektrum für PatientInnen mit hATTR-Amyloidose im Stadium 1 und 2 Polyneuropathie signifikant.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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>Modul 1</p> <p>Seite 11</p> <p>Absatz 1.4.</p>	<p>Anmerkung: zu <u>Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Tafamidis wurde 2011 als erstes TTR-stabilisierendes Medikament in Europa für die Indikation hATTR-Amyloidose im Stadium 1 Polyneuropathie zugelassen. Der primäre Endpunkt der 18-monatigen Phase III Studie war der Progressionsstopp beurteilt anhand des NIS-LL. Dies wurde in 60% der behandelten Gruppe im Vergleich zu 38% der Placebogruppe erreicht [16]. Die Ergebnisse wurden durch eine open-Label Verlängerungsstudie bestätigt, an der 71 Patienten über einen Zeitraum von 5,5 Jahren teilnahmen [22].</p> <p>Bei allen Patienten der Phase III Studie zur Evaluierung des Effektes von Tafamidis lag eine p.Val50Met Mutation vor[16]. Die Daten lassen sich nicht auf Deutschland verallgemeinern. Die hereditäre Transthyretinamyloidose tritt in Deutschland sporadisch auf. Das genotypische Spektrum ist sehr breit. Eine repräsentative Arbeit aus dem Amyloidosezentrum Heidelberg beschreibt 37 genetische TTR Varianten in 168 Patienten. Die p.Val50Met Mutation zeigte sich nur in 42.9% [13]. Dies deckt sich mit den Beobachtungen des ACCB (unpublished data). Dies ist insofern relevant, als dass insbesondere PatientInnen mit einem frühen Beginn einer p.Val50Met TTR</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Vutrisiran die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-PN Stadium 1), Inotersen (hATTR-PN Stadium 1 und 2) und Patisiran (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"> • Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019) • Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019) • Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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>Amyloidose häufig einen langsameren Verlauf im Vergleich zu late onset p.Val50Met und vor allem gegenüber non-p.Val50Met Erkrankten zeigen. So lebten nach 10 Jahren ca. 72% der unbehandelten p.Val50Met TTR Amyloidose Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn im Vergleich zu 49% mit einer late-onset p.Val50Met TTR Amyloidose [23].</p> <p>Basierend auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit 210 PatientInnen beschreiben Monteiro und Koautoren ein Modell zur Prädiktion des therapeutischen Ansprechens auf Tafamidis. In diese Analyse waren nahezu ausschließlich PatientInnen mit einer p.Val50Met inkludiert. PatientInnen (30% der Gesamtkohorte) mit einem Median von 14 (8-31) im Neuropathy Impairment Score (NIS) zeigten einen Progress unter der Behandlung mit Tafamidis bzw. PatientInnen mit einem NIS von im Median 10 (36%) nur ein partielles Ansprechen [20]. Die Beobachtung deckt sich mit der persönlichen klinischen Erfahrung.</p> <p>Bemerkung: Der NIS entspricht einer international standardisierten Erhebung polyneuropathischer Symptome und Befunde und hat sich seit vielen Jahrzehnten in der Evaluierung von Neuropathien unterschiedlichster Ätiologien einschließlich einer hATTR-Amyloidose assoziierten Polyneuropathie etabliert [24]. Ein NIS von 14 Punkten entspricht beispielhaft einem klinischen Befund mit</p>	<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 Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist die Evidenzlage im zugelassenen Anwendungsgebiet sehr limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review, ein systematisches Review und eine Leitlinie identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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>einer Areflexie an den unteren Extremitäten gepaart mit einem herabgesetzten Schmerz-, Berührungs-, und Vibrationsempfinden an den Füßen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tafamidis stellt für Patienten mit einem sehr frühen Erkrankungsbeginn (z.B. isolierte small fiber Manifestation) insbesondere bei Vorliegen einer early-onset p.Val50Met TTR Amyloidose eine gute Therapieoption dar. Eine adäquate Vergleichstherapie für Vutrisiran oder Patisiran in PatientInnen mit einer Stadium 1 Polyneuropathie unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und dem Schweregrad der hATTR-Amyloidose lässt sich daraus nicht ableiten. Eine vergleichbare Wirkung einer Stabilisierung oder Verbesserung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist bisher nur für Patisiran beschrieben.</p>	<p>Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die beiden Arzneimittel Patisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für alle drei Wirkstoffe liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Patisiran wurde im Rahmen einer Orphan-Drug-Bewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen (Patisiran vs. Placebo) festgestellt. Für Inotersen wurde in der Orphan-Drug-Bewertung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt, da in Bezug auf die Nebenwirkungen ein höherer Schaden unter Inotersen in der Studie vorlag. Aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € gilt der Zusatznutzen von Tafamidis in Ermangelung direkt vergleichender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patisiran) als nicht belegt.</p> <p>Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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>patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für 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.</p> <p>Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Vutrisiran 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 Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Inotersen hingegen wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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)
		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.
Modul 1 Seite 23	Anmerkung: <u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</u> ...Dagegen wurden schwere UE unter Vutrisiran für nur 15,6% der Patienten berichtete, während unter Patisiran mit 38,1% der Patienten deutlich höher lag. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran... ...Auch für schwerwiegende UE (SUE) werden mit 26,2% der Patienten in der Vutrisirangruppe und für 42,9% der Patienten in der Patisirangruppe statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.... Vorgeschlagene Änderung: Die Verbesserung des Sicherheitsprofils für Vutrisiran gegenüber Patisiran ist als patientenrelevanter Vorteil einzuschätzen und damit für die Therapieentscheidung sehr relevant.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

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)

Literaturverzeichnis

1. Dohrn, M.F., et al., *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.* J Neurol, 2020.
2. Dohrn, M.F., et al., *Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis.* J Neurochem, 2021. **156**(6): p. 802-818.
3. Schilling, M.m., et al. *Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose).* 2020.
4. Kleefeld, F., et al., *Familial Oculo-Leptomeningeal Transthyretin Amyloidosis Caused by Leu55Arg Mutation.* J Neuromuscul Dis, 2020. **7**(4): p. 515-519.
5. Kleefeld, F., et al., *Same same, but different? The neurological presentation of wildtype transthyretin (ATTRwt) amyloidosis.* Amyloid, 2022. **29**(2): p. 92-101.
6. Mattig, I., et al., *Progressive Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis (ATTRv) Aggravated by ATTR Wild-Type and Complement Activation.* J Neuropathol Exp Neurol, 2022.
7. Frumkin, D., et al., *Cardiac amyloidosis.* Kardiologe, 2020. **14**(2): p. 137-153.
8. Skrahina, V., et al., *Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology.* Annals of Medicine, 2021. **53**(1): p. 1787-1796.
9. Schatka, I., et al., *An optimized imaging protocol for [Tc-99m]Tc-DPD scintigraphy and SPECT/CT quantification in cardiac transthyretin (ATTR) amyloidosis.* Journal of Nuclear Cardiology, 2021.
10. *Mutations in hereditary amyloidosis [cited 25.1. 2023].*
11. Parman, Y., et al., *Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP.* Current Opinion in Neurology, 2016. **29**: p. S3-S13.
12. Ines, M., et al., *Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study.* Neuroepidemiology, 2018. **51**(3-4): p. 177-182.
13. Ungerer, M.N., 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): p. 91-99.
14. Koike, H., et al., *Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(2): p. 152-8.
15. Maurer, M.S., et al., *Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(11): p. 1007-1016.
16. Coelho, T., et al., *Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy A randomized, controlled trial.* Neurology, 2012. **79**(8): p. 785-792.
17. Benson, M.D., et al., *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis.* N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 22-31.
18. Adams, D., et al., *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis.* N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 11-21.
19. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel>, EMA, Editor.

20. Monteiro, C., et al., *Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy*. JCI Insight, 2019. **4**(12).
21. Dohrn, M.F., et al., *Are we creating a new phenotype? Physiological barriers and ethical considerations in the treatment of hereditary transthyretin-amyloidosis*. Neurol Res Pract, 2021. **3**(1): p. 57.
22. Waddington Cruz, M., et al., *Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy*. Amyloid, 2016. **23**(3): p. 178-183.
23. Coelho, T., et al., *Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. Neurology, 2018. **91**(21): p. e1999-e2009.
24. Dyck, P.J.B., et al., *Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS+7*. J Neurol Sci, 2019. **405**: p. 116424.

5.8 Stellungnahme Herr Professor Dr. Skripuletz

Datum	06.02.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz Oberarzt für Neurologie Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neurochemie Stellvertretender Leiter des Amyloidosezentrums Niedersachsen Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Neurologie OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland Tel.: +49 511 532-3120 skripuletz.thomas@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der hereditären Transthyretin Amyloidose handelt es sich um eine schwerwiegende systemische Erkrankung.</p> <p>Bei dem Protein Transthyretin (ältere Bezeichnung Präalbumin) handelt es sich um ein Tetramer mit der Funktion eines Serumtransportproteins für das Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4) und den Retinol-Vitamin A-Komplex. Transthyretin wird überwiegend in der Leber produziert und besteht aus 127 Aminosäuren. Bei der hereditären Form der Transthyretin Amyloidose lässt sich eine Mutation nachweisen, die dazu führt, dass eine Aminosäure durch eine andere ausgetauscht wird und dass daraus folgend ein mutiertes Transthyretin produziert wird. Das mutierte Transthyretin ist in seiner Einheit als Tetramer instabil und hat die Neigung in Monomere zu zerfallen. Die Transthyretin Monomere sind anfällig zur Bildung von Aggregaten und schließlich zu Amyloidfibrillen. Die Amyloidfibrillen lagern sich in allen Strukturen des Organismus ab. Überwiegend werden die Betroffenen symptomatisch aufgrund einer peripheren Neuropathie und/oder einer kardiovaskulären Erkrankung. Betroffene erleiden jedoch auch okuläre Manifestationen mit Beeinträchtigung der Sehkraft, gastrointestinale Manifestationen mit Neigung zu Durchfällen und Obstipation sowie Schäden an den Nieren mit daraus folgender Niereninsuffizienz.</p> <p>Die Mehrzahl der Patienten wird entweder aufgrund einer schweren Neuropathie oder aufgrund einer schweren Kardiomyopathie mit dieser Erkrankung diagnostiziert. Mittlerweile sind über 150 pathogene Mutationen bekannt (1). In Abhängigkeit der Mutation liegt entweder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorwiegend eine Neuropathie oder vorwiegend eine Kardiomyopathie vor. In den meisten Fällen liegt jedoch ein gemischter Phänotyp vor. Autonome Dysfunktionen mit Beteiligung des Gastrointestinaltraktes sind häufig und für die Betroffenen besonders belastend. Ein Gewichtsverlust ist häufig die Folge.</p> <p>Die hereditäre Transthyretin Amyloidose tritt selten auf. Es ist jedoch anzumerken, dass die Heterogenität der Erkrankung hoch ist und dass eine hohe Dunkelziffer vermutet wird. Aufgrund dieser Heterogenität des Phänotyps wird die Diagnose einer Transthyretin Amyloidose teilweise erst nach 4 Jahren gestellt (2). Die Prävalenz innerhalb von Europa ist sehr variabel. Für Portugal wird eine Prävalenz von 229,3 auf 1 Million Einwohner, für Zypern 37,2 auf 1 Million Einwohner und für Italien 4,3 auf 1 Million Einwohner beschrieben (3-5). Genaue epidemiologische Daten von Patienten aus Deutschland liegen nicht vor. Die aktuellen Angaben beruhen auf Schätzungen und Daten des GKV-Spitzenverbands für das Jahr 2017, die in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (Patisiran) aufgeführt wurden (6). Die Schätzungen anhand einer Routineanalyse der GKV ermittelten 673 Patienten mit der ICD10-Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose), die entweder stationär oder ambulant behandelt wurden. Im Rahmen der Publikation von Hund und Kollegen erfolgte die Abschätzung der Anteile von Patienten mit einer Polyneuropathie und den FAP-Stadien an Zentren in Deutschland und Österreich (7). Es wurde geschätzt, dass zum Zeitpunkt Februar 2016 etwa 75% der Patienten mit einer hereditären Transthyretin Amyloidose an einer Polyneuropathie litten. Der Anteil der Patienten im FAP-Stadium I wurde auf 45% und der Anteil im FAP-Stadium II auf 25%</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschätzt, resultierend in einer Summe von 70% Anteil für die Stadien I-II. Demzufolge wurde auf der Basis von 673 möglichen Patienten eine Anzahl von ca. 350 Patienten im FAP Stadium I oder II geschätzt. Bei diesen Angaben handelt es sich um Schätzungen aus dem Jahr 2017. Auch wenn spekulativ ist es wahrscheinlich, dass die Prävalenz in den letzten Jahren aufgrund einer erhöhten Sensitivität innerhalb der behandelnden Ärzte der Fachdisziplinen Neurologie und Kardiologie, bedingt durch die Möglichkeit wirksame Therapien einzusetzen, gestiegen ist. Um die Häufigkeit dieser Erkrankung bei Patienten mit einer unklaren Polyneuropathie und/oder Patienten mit einer unklaren Kardiomyopathie im deutschsprachigen Raum besser einschätzen zu können, erfolgte eine Analyse im Rahmen der multizentrischen TRAM-Studie "Epidemiological analysis for the hereditary Transthyretin-Related AMyloidosis" (8). In diese Studie wurden Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz eingeschlossen, wobei die meisten Zentren in Deutschland lokalisiert waren. Es wurden insgesamt 5141 Patienten mit einer unklaren Polyneuropathie und/oder unklaren Kardiomyopathien untersucht. 4925 von diesem Patienten wurden in Deutschland untersucht, 111 in der Schweiz und 105 in Österreich. Insgesamt wurde bei 55 Patienten eine heterozygote Variante im Transthyretin Gen nachgewiesen, entsprechend einer Positivrate von 1,1%. Das Alter bei Symptombeginn variierte zwischen 15 Jahren und 78 Jahren. Auch im deutschsprachigen Raum zeigte sich, dass die häufigste Variante die Val50Met Variante gefolgt von der Val142Ile Variante war. Darüber hinaus wurden 19 weitere Mutationen nachgewiesen. Am Zentrum des Verfassers der Stellungnahme wurden in dieser Studie neue Patienten identifiziert, bei denen eine hereditäre Transthyretin Amyloidose in der Familie nicht bekannt war. Ein weiteres Ziel der Studie war es herauszufinden, ob typische klinische Merkmale</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegen, die die Patienten mit einer Transthyretin Amyloidose induzierten Polyneuropathie von Patienten mit Polyneuropathien anderer Ursachen unterscheiden. Bei den Patienten mit einer Transthyretin Amyloidose war das Gewicht geringer (gemessen am Body Mass Index (BMI)) und die Patienten waren bei Beginn der klinischen Symptome älter. Eindeutige Symptome mit signifikantem Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnten nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse der TRAM-Studie lassen vermuten, dass die Dunkelziffer der Erkrankung höher ist als die aktuellen Schätzungen.</p> <p>Der Verfasser dieser Stellungnahme ist Facharzt für Neurologie und hat den Spezialfokus im Bereich von Neuroimmunologischen Erkrankungen. Er ist ein Experte bei der Diagnostik und Therapie von schwerwiegenden Polyneuropathien und hier insbesondere bei immunvermittelten Polyneuropathien wie der Chronisch Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP), Multifokaler Motorischer Neuropathie (MMN) und immunvermittelten Polyneuropathien verursacht durch das Sjögren Syndrom. Das Zentrum in Hannover gehört zu den größten in Deutschland mit einer hohen Anzahl an Patienten in Behandlung. Darüber hinaus entwickelte sich in den letzten Jahren eine Expertise im Bereich der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Amyloidosen. In Zusammenarbeit mit mehreren Disziplinen der Medizinischen Hochschule Hannover und insbesondere mit der Klinik für Kardiologie werden Patienten mit Amyloidosen gemeinsam behandelt, sodass ein Amyloidosezentrum gegründet wurde. Das Amyloidosezentrum Niedersachsen wird geleitet durch Prof. Bavendiek aus der Klinik für Kardiologie und durch den Verfasser der Stellungnahme. Das Zentrum in Hannover ist national und</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>international vernetzt und ist in die Behandlung von etwas mehr als 100 Patienten mit einer Transthyretin Amyloidose involviert, wobei der größte Anteil der Patienten den Wildtyp Transthyretin Amyloidose darstellt.</p> <p>Für die medikamentöse Behandlung der hereditären Transthyretin Amyloidose ist seit 2011 das Medikament Tafamidis zugelassen, welches als Tablette 1 x täglich eingenommen wird. Die Zulassung beschränkt sich jedoch auf die Behandlung von Transthyretin Amyloidose Patienten mit einer leichten Polyneuropathie (FAP Stadium I). Tafamidis stabilisiert die Transthyretin Tetramere und reduziert somit den Zerfall in Monomere und somit die Bildung von Amyloidfibrillen.</p> <p>2018 erfolgte die Zulassung für das Medikament Inotersen, das sowohl für das FAP Stadium I als auch FAP Stadium II bei Patienten mit hereditärer Transthyretin Amyloidose angewendet werden kann. Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), bindet an die mRNA des Transthyretins in den Leberzellen und hemmt dadurch vorübergehend die Translation des Proteins Transthyretin. Inotersen wird 1 x/Woche subkutan injiziert.</p> <p>2018 erfolgte die Zulassung für das Medikament Patisiran, das sowohl für das FAP Stadium I als auch FAP Stadium II bei Patienten mit hereditärer Transthyretin Amyloidose angewendet werden kann. Patisiran ist eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (siRNA), die spezifisch in der 3'-untranslatierten Region der mRNA von Transthyretin bindet und somit vorübergehend</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Synthese des Proteins Transthyretin hemmt. Patisiran wird intravenös in regelmäßigen Abständen von 3 Wochen verabreicht.</p> <p>2022 erfolgte die Zulassung von Vutrisiran, das sowohl für das FAP Stadium I als auch FAP Stadium II bei Patienten mit hereditärer Transthyretin Amyloidose angewendet werden kann. Vutrisiran ist ein doppelsträngiges Oligonukleotid, das mit N-Acetylglucosamin konjugiert ist. Die Konjugation mit N-Acetylglucosamin ermöglicht über die Bindung an Asialoglycoproteinrezeptoren eine spezifischere Aufnahme in Leberzellen (primärer Expressionsort für Transthyretin). Vutrisiran bindet an mRNA von Transthyretin und führt zum gezielten Abbau der Transthyretin-mRNA und hemmt somit vorübergehend die Synthese des Transthyretinproteins. Vutrisiran wird subkutan in regelmäßigen Abständen alle 3 Monate injiziert.</p> <p>Die vorübergehende Stilllegung der für die Transthyretin Produktion verantwortlichen Gene wird „Gene silencing“ genannt. Durch die verringerte Produktion des mutierten Transthyretins sinkt die Konzentration im Blut und die Ablagerung in den Geweben wird verhindert.</p> <p>Das Medikament Vutrisiran wurde in der HELIOS-A Studie (Phase 3, multizentrisch mit 57 Zentren in 22 Ländern, randomisiert, nicht verblindet) getestet. Es wurden Patienten im Alter von 18-85 Jahren mit einer hereditären Transthyretin Amyloidose eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5–130, einen Polyneuropathy Disability (PND) Score von $\leq 11b$, einen Karnofsky Performance Status Score von $\geq 60\%$ und eine adäquate Funktion von Leber und Nieren.</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschlusskriterien waren eine zuvor durchgeführte Behandlung mit einem „Gene Silencer“, eine zuvor stattgehabte Lebertransplantation oder ein Risiko für eine Lebertransplantation innerhalb der 18 Monate während der Studiendauer und eine Herzinsuffizienz mit einem NYHA >II. Die eingeschlossenen Patienten befanden sich zu Beginn der Studie im FAP Stadium I oder II. Patienten im FAP Stadium III wurde nicht untersucht. 164 Patienten wurden insgesamt eingeschlossen und 3:1 mit Vutrisiran und Patisiran randomisiert. Es wurden 122 Patienten mit Vutrisiran subkutan alle 3 Monate und 42 mit Patisiran intravenös alle 3 Wochen für die Dauer von insgesamt 18 Monaten behandelt. Die Studie verglich nicht gegen Placebo. Die gewonnenen Daten wurden mit historischen Patienten, die in der APOLLO Studie mit Placebo behandelt wurden, verglichen.</p> <p>Vor der Zulassung der medikamentösen Therapie stand nur die Lebertransplantation für einen Teil der Betroffenen zur Verfügung. In der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgte im Mai 1993 die erste Lebertransplantation in Deutschland bei einem Patienten mit Transthyretin Amyloidose (9). Aufgrund des invasiven Charakters der Prozedur, der eingeschränkten Indikation, der reduzierten Verfügbarkeit von Organen und der aktuell verfügbaren medikamentösen Therapie ist die operative Behandlung mit Ersatz eines Organs in Deutschland keine ernsthafte Option mehr.</p> <p>Der Verfasser der Stellungnahme hat Erfahrung in der Behandlung der hereditären Transthyretin Amyloidose mit den bisher zugelassenen Therapeutika (Inotersen, Patisiran, Tafamidis) und Betroffenen nach erfolgter Lebertransplantation. Auch besteht mittlerweile (seit Zulassung 10/2022) die Erfahrung in der Behandlung mit dem</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikament Vutrisiran. Die Injektionen erfolgen in der spezialisierten Ambulanz. Die Behandlung wurde bisher problemlos ohne nennenswerte Komplikationen vertragen. Die einmalige Injektion im Abstand von 3 Monaten reduziert die Arzt-Patient Kontakte und entlastet somit sowohl die Behandler als auch Betroffene. Da die Behandlung der Patienten mit Transthyretin Amyloidose nur an spezialisierten Zentren erfolgt, haben die Betroffenen teilweise eine sehr lange Anreise. Auch ist anzumerken, dass sich unter den Betroffenen noch Berufstätige befinden. Im Vergleich zur Behandlung mit Patisiran reduzierten sich bei der Behandlung mit Vutrisiran die Behandlungstage von alle 3 Wochen auf alle 3 Monate. Die geringere Behandlungsfrequenz hat darüber hinaus positive psychologische Eigenschaften, wie sie von Patienten auch bei anderen Erkrankungen berichtet werden (persönliche Erfahrung). Patienten berichten, dass sie bei geringeren Behandlungsfrequenzen weniger häufig an die eigentliche Erkrankung erinnert werden. Im Vergleich zur Behandlung mit Patisiran sind eine Vormedikation und das Legen einer Braunüle nicht notwendig. Patienten erhalten 60 Minuten vor der Patisiran-Anwendung eine Prämedikation mit Steroiden, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu minimieren. Mit der Anwendung von Vutrisiran können somit potentielle kurz- und langfristige Nebenwirkungen bei regelmäßigen Behandlungen mit Steroiden vermieden werden. Das Legen einer Braunüle ist zwar keine große invasive Maßnahme, erfordert jedoch eine Venenpunktion mit entsprechend lokalen Komplikationen wie Hämatomen und Paravasaten und dem Risiko einer lokalen Infektion. Aufgrund der Konjugation mit N-Acetylglucosamin ist die spezifischere Aufnahme in die Leberzellen möglich. Dadurch sollen mögliche systemische Komplikationen verringert werden.</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Medikament Vutrisiran eignet sich insbesondere bei der Ersteinstellung von Berufstätigen und Betroffenen mit langer Anreise zum Zentrum. Aber auch Betroffene mit körperlichen Einschränkungen bitten darum, suffiziente Therapien einzusetzen, bei denen die Behandlungsfrequenz niedriger ist. Die Umstellung einer suffizienten Behandlung mit einem „Gene Silencer“ erfolgt bei Patienten, bei denen Komplikationen im Rahmen der Behandlung auftreten, beispielsweise beim Einsatz von Steroiden als Vormedikation oder bei Auftreten von lokalen Komplikationen beim Legen einer Braunüle.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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. 9 Tab. 3	<p>Anmerkung:</p> <p>„d. In die Studie HELIOS-A wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem KPS \geq 60 % und einer NYHA Klassifikation \leq II eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS $<$ 60 oder einer NYHA Klassifikation $>$ II übertragen werden können.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Karnofsky-Index ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität und der eigenen Versorgung bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen bewertet werden. Es handelt sich um eine grobe Skala, um die schwer zu definierende Lebensqualität zu erfassen. In Abhängigkeit davon, ob Hilfe anderer bzw. medizinische Hilfe benötigt wird beziehungsweise wie häufig diese benötigt wird, erfolgt die Skalierung. Die Skala reicht von maximal 100 Prozent (keine Beschwerden) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in 10% Schritten. Ein Karnofsky-Index von 60% bedeutet, dass eingeschränkte Leistungsfähigkeit vorliegt und gelegentlich fremde Hilfe benötigt wird, der Patient aber in den meisten Bereichen selbstständig ist. Ein Karnofsky-Index in Höhe von 50% bedeutet, dass krankenschwacher und ärztliche</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Betreuung oft in Anspruch genommen werden, der Patient aber nicht dauernd bettlägerig ist. Ein Karnofsky-Index von 40% bedeutet, dass der Patient bettlägerig ist und qualifizierte Pflege benötigt.</p> <p>Der Karnofsky-Index wird standardmäßig in der Onkologie eingesetzt. Bei neurologischen Patienten wird der Score nicht standardmäßig zur Einschätzung von Patienten mit Polyneuropathien eingesetzt. Ein Karnofsky-Index in Höhe von 60% entspricht etwa den Polyneuropathie FAP Stadien I und II. Ein Karnofsky-Index in Höhe von 50% würde bei den meisten Betroffenen einem FAP Stadium III entsprechen.</p> <p>Vutrisiran ist für die Behandlung von Patienten im FAP Stadium I und II zugelassen. Patienten im FAP Stadium III wurden in der HELIOS-A Studie nicht untersucht. In der APOLLO Studie, bei der die Wirksamkeit von Patisiran untersucht wurde, wurde nur ein Patient im Stadium III eingeschlossen, dieser war allerdings in der Placebogruppe. Demzufolge liegen Daten aus randomisierten Studien nicht vor, um die Frage der Wirksamkeit des Medikaments im fortgeschrittenen Stadium der Polyneuropathie beantworten zu können.</p> <p>Patienten mit einer hereditären Transthyretin Amyloidose erleiden unbehandelt einen progressiven Verlauf der Polyneuropathie mit Verlust der funktionellen Fähigkeiten der Arme und Beine.</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Aufgrund einer Gehbehinderung benutzen die Patienten im Verlauf zunächst eine Gehhilfe, später 2 Gehhilfen und schließlich sind die Patienten nur mithilfe eines Rollstuhls mobil. Die langjährige Erfahrung des Verfassers der Stellungnahme zeigt, dass einige Patienten mit unklaren Polyneuropathien progrediente Beschwerden erleiden und bei Erstvorstellung an unserem Zentrum bereits auf den Rollstuhl angewiesen sind. Im Falle der Diagnosestellung einer immunvermittelten Polyneuropathie wie beispielsweise die CIDP erfolgt auch bei diesen schwer betroffenen Patienten eine immunmodulierende Therapie, beispielsweise mit intravenösen Immunglobulinen. Die Zulassung der intravenösen Immunglobuline bei der CIDP beschränkt sich nicht auf die leichten Formen der Erkrankung, so dass der Einsatz auch bei Schwerbetroffenen möglich ist. Auch die schwer betroffenen Patienten (entsprechend FAP Stadium III) stabilisierten sich nicht nur unter der Behandlung, sie konnten sich sogar verbessern. Einige Patienten die am Zentrum des Verfassers der Stellungnahme behandelt wurden, die vorher bettgebunden waren (Karnofsky-Index 30%) und sogar schwerkranke mit Notwendigkeit von intensivmedizinischen Maßnahmen (Karnofsky-Index 20%) haben sich nach der Behandlung gebessert, so dass sie mit Einschränkungen wieder selbstständig leben konnten. Einschränkend muss aber auch erwähnt werden, dass es Patienten gibt, die sich nicht bessern.</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Es ist nicht ungewöhnlich, dass schwer betroffene Patienten nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. Dies hat unterschiedliche Gründe. Ein wichtiger Grund ist unter anderem, dass es für die Patienten noch mühsamer ist, die häufigen Visiten, die bei klinischen Studien notwendig sind, wahrzunehmen. Auch können Patienten, die nicht mehr gehfähig sind, bestimmte Untersuchungen wie die Analyse der Gehgeschwindigkeit nicht ausführen. Die Zulassung in anderen Indikationen beschränkt sich aus Erfahrung des Unterzeichnenden aber nicht auf nur leicht betroffene Patienten.</p> <p>Am Zentrum des Verfassers der Stellungnahme befinden sich ebenfalls Patienten im FAP Stadium III einer hereditären Transthyretin Amyloidose. Da für diese Patienten eine zugelassene Therapie leider nicht verfügbar ist, erfolgte ein Antrag zur Kostenübernahme bei dem jeweiligen Versicherungsträger der GKV. Die Kostenübernahme wurde in zwei Fällen genehmigt. Der erste Patient wurde mit Patisiran behandelt. Bereits innerhalb weniger Monate traten Verbesserungen der Symptome ein. Die Schmerzen und Missempfindungen der Extremitäten waren rückläufig. Eine ebenfalls vorliegende Schluckstörung besserte sich so, dass der Patient wieder gewohnte Speisen zu sich nehmen konnte. Mittlerweile befindet sich der Patient seit 3 Jahren und 5</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Monaten in Behandlung mit dem Medikament Patisiran und ist seit Behandlungsbeginn nicht nur stabil, es kam zu einer Verbesserung. Auch paraklinische Parameter wie NT-proBNP haben sich seit Behandlungsbeginn verbessert (10).</p> <p>Es wird vorgeschlagen, den ersten Satz unter Punkt d zu belassen. Dieser entspricht den Einschlusskriterien in die Studie. Es wird vorgeschlagen, den zweiten Satz „Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS <60 oder einer NYHA Klassifikation > II übertragen werden können“ zu streichen. Der Satz suggeriert, dass die Therapie bei diesem Patientenkollektiv nicht wirksam sei.</p>	
S. 20 + 21 Tab. 10	<p>Anmerkung: „b. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe nachfolgender Text)“ sowie „ ... Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen Lebens [11-13]. Der pU ordnet den Fragebogen Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die psychische und</p>	<p><i>Norfolk QoL-DN</i> 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</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>soziale Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch den Norfolk QOL-DN jedoch nicht abgebildet [14]. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erfassung der Lebensqualität erfolgt anhand von subjektiven Angaben der Betroffenen. Es liegen unterschiedliche Testverfahren mit aufgeführten Fragen vor, die entweder vom Patienten selbst ausgefüllt oder im Rahmen eines Interviews besprochen werden. Die Fragen ähneln sich zwischen den unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Fragebögen/Testverfahren. Die Testverfahren werden in Abhängigkeit der Validierung des Tests für eine bestimmte Erkrankung und in Abhängigkeit der Verfügbarkeit am Zentrum eingesetzt. Einige Testverfahren sind frei verfügbar, andere unterliegen einer Lizenz.</p> <p>Ein sehr etablierter Fragebogen zum Gesundheitszustand ist der SF-36. Der SF-36 ist das am häufigsten verwendete PROM (Patient-Reported Outcome Measures) zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen beinhaltet acht Teilbereiche der subjektiven Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale</p>	<p>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> <p>Für den Endpunkt „Norfolk QoL-DN“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Rollenfunktion, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Schmerzen, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit und Psychisches Wohlbefinden, die sich den Grundbereichen Körperliche und Psychische Gesundheit zuordnen lassen. Es wird zusätzlich der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt. Es liegen Normdaten für Deutschland aus der repräsentativen Bevölkerungstichprobe von 1994, aus dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 vor (11,12). Es stehen darüber hinaus umfangreiche Vergleichsdaten für verschiedene Patientengruppen zur Verfügung. So wurde der SF-36 auch bei Patienten mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ursachen wie auch der hereditären Transthyretin Amyloidose verwendet (13-15).</p> <p>Der Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) Fragebogen wurde ursprünglich für die diabetische Polyneuropathie entwickelt und kürzlich für Patienten mit einer hereditären Transthyretin Amyloidose validiert (16-17). Es handelt sich um einen 35 Punkte umfassenden Fragebogen zur Bewertung der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Aktivitäten des täglichen Lebens, Alltagsaktivitäten, Symptome, Small-Fiber-Neuropathie und autonome Neuropathie. Die Antworten werden auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen schlechteren Zustand anzeigen. Die 5 Bereiche können einzeln oder</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>zusammen als Summe zur Bewertung der gesamten Lebensqualität betrachtet werden.</p> <p>Die Lebensqualität beinhaltet nicht lediglich die psychische und soziale Dimension. Die Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung der Gesundheit eines Betroffenen. Darunter wird auch das Empfinden von Schmerzen und körperliche Funktionsfähigkeit summiert. Wenn ein Betroffener aufgrund von Lähmungen der Arme und Beine nicht mehr befähigt ist sich selbst zu waschen, sich selbst zu ernähren, selbst die Toilette aufzusuchen oder selbstständig die Treppe zu steigen, dann ist bei den meisten Betroffenen die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität reduziert.</p> <p>Beim Vergleich des SF-36 und des Norfolk QoL-DN fallen sehr viele ähnliche Fragen auf.</p> <p>- Die Frage 1 des SF-36 lautet: „Wie würden sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ 5 Antworten zwischen ausgezeichnet und schlecht sind möglich. Die Frage 31 im QoL-DN lautet: „Wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“ 5. Antworten sind möglich zwischen ausgezeichnet und schlecht.</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>- Die Frage 2 im SF-36 lautet: „Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?“ Die Frage 32 im Norfolk QoL-DN: „Im Vergleich zu vor 3 Monaten, wie würden sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?“</p> <p>- Die Frage 4 im SF-36 lautet: „Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? 4 Punkte mit A bis D werden aufgeführt. A) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein. B) Ich habe weniger geschafft als ich wollte. C) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun. D) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z. B. ich musste mich besonders anstrengen). Die Antworten beinhalten 2 Möglichkeiten (ja/nein), die jeweils mit einem Punktwert versehen sind. Diese Frage mit den 4 Unterpunkten ist in gleicher Form im Norfolk QoL-DN unter den Punkten 27-30 aufgeführt. Hier gibt es einen Unterschied bei den Antworten, 5 sind möglich zwischen überhaupt nicht und sehr.</p> <p>- Die Frage 6 im SF-36 lautet: „Wie sehr haben ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?“ Hier sind 5</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Antworten möglich. Die Frage ist identisch im Norfolk QoL-DN unter Punkt 33 aufgeführt. Auch hier sind 5 Antworten möglich.</p> <p>- Die Frage 8 im SF-36 lautet: „Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und dem Beruf behindert?“ Die Frage ist identisch im Norfolk QoL-DN unter Punkt 34 aufgeführt.</p> <p>Es werden weitere ähnliche Fragen im SF-36 und Norfolk QoL-DN aufgeführt wie beispielsweise Fragen nach der Gehfähigkeit, Fragen, ob der Betroffene sich selbst baden und anziehen kann, ob er Treppen steigen kann, ob er Schmerzen hat.</p> <p>Zusammengefasst wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Norfolk QoL-DN abgefragt. Es wird daher vorgeschlagen, den Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen.</p>	
S. 22	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU legt Auswertungen zur Änderung des mNIS+7- und NIS-Wertes vor. Beide Instrumente basieren auf der Einschätzung der Ärztin oder des Arztes und werden zur Erfassung von sensomotorischen Fähigkeiten und Empfindungsverlust genutzt. Dabei werden Parameter erfasst, die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden (z. B</p>	<p><i>Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)</i></p> <p>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 Wichtung aufweisen: NIS-Weakness (maximal 192</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Reizweiterleitungstests). Endpunkte aus der Erhebung mittels mNIS+7 und NIS werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und erfasst unterschiedliche Aspekte der Schädigung von peripheren Nerven. Der Score gliedert sich in 5 Abschnitte mit einer unterschiedlichen Gewichtung der Ergebnisse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der klinisch relevante Teil beinhaltet die Bewertung der Muskelkraft in 24 Muskelgruppen (cranial, Arme, Beine) und wird mit der höchsten Gewichtung (max. 192 Punkte) gewertet. Lähmungen von Armen und Beinen sind nach Überzeugung des Verfassers der Stellungnahme patientenrelevant. - Eine weitere Domäne umfasst die quantitative sensorische Testung (QST) und wird mit max. 80 Punkten hoch bewertet. Hierbei werden die kleinen Nervenfasern, die für Temperaturwahrnehmung, Berührungsempfindlichkeit und Schmerz wichtig sind, untersucht. Auch die kleinen Nervenfasern sind bei Patienten mit hereditärer Transthyretin Amyloidose geschädigt. Schäden der kleinen Nerven assoziiert mit Schmerzen und gestörter Temperaturwahrnehmung sind klinisch relevant. Sie 	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>gehen mit einer Einschränkung der Lebensqualität und der Notwendigkeit einer symptomatischen, auch medikamentösen, Behandlung mit potentiellen Nebenwirkungen einher.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine weitere Domäne umfasst die orthostatische Dysregulation gemessen am lageabhängigen Blutdruck. Die autonome Dysfunktion bei Patienten mit hereditärer Transthyretin Amyloidose ist häufig nachzuweisen und ist von besonderer klinischer Relevanz. Die Bewertung mit 2 Punkten ist hierbei sehr niedrig gewählt worden. - Eine weitere Domäne beinhaltet die Wertung der Muskeleigenreflexe und wird mit maximal 20 Punkten niedrig gewertet. Die Untersuchung der Muskeleigenreflexe bei Patienten mit Polyneuropathien ist ein wichtiger Bestandteil der neurologischen Untersuchung und weist auf die Schwere der Schädigung hin. Klinisch relevant ist die Testung für den Patienten selbst jedoch nicht. - Eine weitere Domäne umfasst die Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten und wird mit maximal 10 Punkten niedrig bewertet. Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeiten ist zur Überprüfung des Ausmaßes der Schädigung von Nerven für den Behandler wichtig, für den Patienten jedoch nicht von klinischer Relevanz. 	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>Zusammengefasst erfasst der mNIS+7 Schäden von peripheren Nerven, wobei klinisch relevante als auch klinisch nicht relevante Aspekte untersucht werden. Der Anteil der patientenrelevanten Schäden wird deutlich höher gewichtet als der Anteil der paraklinischen Testung. Es wird daher angeregt, die Ergebnisse des mNIS+7 in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen.</p>	
S. 23	<p>Anmerkung: „Der pU legt 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>Vorgeschlagene Änderung: Der R-ODS ist ein regelmäßig verwendeter Score bei neuromuskulären Erkrankungen. Die Validierung erfolgte an der immunvermittelten Polyneuropathie CIDP (18,19). Bei der CIDP handelt es sich ebenfalls um eine schwerwiegende Polyneuropathie, die innerhalb einer kurzen Zeit von Monaten zu schweren Behinderungen und unbehandelt sogar zum Tod führen kann. Die hereditäre Transthyretin Amyloidose kann der CIDP</p>	<p><i>Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)</i> Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der 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.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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>ähneln. Es ist beschrieben, dass einige Patienten mit der hereditären Transthyretin Amyloidose sogar die Kriterien einer CIDP erfüllen (20,21). Die CIDP wird gelegentlich fehldiagnostiziert und es liegt eine hereditäre Transthyretin Amyloidose vor. Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit der Polyneuropathien (CIDP, Amyloidose) ist die Verwendung des R-ODS plausibel. Es wird angeregt, den R-ODS in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen.</p>	
S. 26 Tab. 11	<p>Anmerkung: „d. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt I 4.1)“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16</p>	
S. 26	<p>Anmerkung: „Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor, deren Verzerrungspotential hätte beurteilt werden müssen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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. 30 Tab. 13	<p>Anmerkung: Der Norfolk QoL-DN wird in der Tabelle der Symptomatik zugeordnet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16</p>	
S. 32	<p>Anmerkung „In der Studie HELIOS-A wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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. 35 Tab. 14	Anmerkung: Der Norfolk QoL-DN wird in der Tabelle der Symptomatik zugeordnet. Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16	
S. 35 Tab. 14 und S. 37 Tab. 15	Anmerkung: In den Tabellen wird vermerkt, dass der Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben wurde. Vorgeschlagene Änderung: Siehe Seite 16	
S. II.10	Anmerkung: „Das intravenöse Kortikosteroid mit 5 mg Wirkstärke wird vom pU mit 3,03 € pro Anwendung (1,52 € pro Ampulle) angesetzt.“ Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Professor Dr. Skripuletz

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)
	Dexamethason in der Dosierung 5mg ist in Deutschland nicht verfügbar. Folgende Dosierungen sind verfügbar: 4mg, 8mg, 40mg, 100mg.	

Literaturverzeichnis

1. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat.* 2014;35(9):E2403–E2412.
2. Damy T, Adams D, Bridoux F, Grateau G, Planté-Bordeneuve V, Ghiron Y, Farrugia A, Pelcot F, Taieb C, Labeyrie C, Jaccard A, Georgin-Lavialle S. Amyloidosis from the patient perspective: the French daily impact of amyloidosis study. *Amyloid.* 2022;29(3):165-174.
3. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology.* 2018;51(3-4):177-182.
4. Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou EZ, Vonta I, Kladi A, Vassilopoulos D, Hadjigeorgiou G, Christodoulou K, Kyriakides T. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. *Amyloid.* 2009;16(1):32-7. doi: 10.1080/13506120802676948.
5. Russo M, Obici L, Bartolomei I, Cappelli F, Luigetti M, Fenu S, Cavallaro T, Chiappini MG, Gemelli C, Pradotto LG, Manganelli F, Leonardi L, My F, Sampaolo S, Briani C, Gentile L, Stancanelli C, Di Buduo E, Pacciolla P, Salvi F, Casagrande S, Bisogni G, Calabrese D, Vanoli F, Di Iorio G, Antonini G, Santoro L, Mauro A, Grandis M, Di Girolamo M, Fabrizi GM, Pareyson D, Sabatelli M, Perfetto F, Rapezzi C, Merlini G, Mazzeo A, Vita G. ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data. *Amyloid.* 2020;27(4):259-265.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran [online]. 2019.
7. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, Sommer C, Schmidt H, Röcken C. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol* 2018;45:605–616.
8. Skrahina V, Grittner U, Beetz C, Skripuletz T, Juenemann M, Krämer HH, Hahn K, Rieth A, Schaechinger V, Patten M, Tanislav C, Achenbach S, Assmus B, Knebel F, Gingele S, Skrahin A, Hartkamp J, Förster TM, Roesner S, Pereira C, Rolfs A. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. *Ann Med.* 2021;53(1):1787-1796.
9. Krüger M, Altland K, Linke RP, Maschek H, Ringe B, Oehler G, Pichlmayr R, Manns MP. Lebertransplantation bei Familiärer Amyloid Polyneuropathie Fallbericht und Literaturübersicht. *Internist (Berl).* 1997;38(7):692-700.
10. Müschen LH, Körner G, Gingele S, Hänselmann A, Bavendiek U, Skripuletz T. Treatment with patisiran of a patient with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with stage 3 polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2021;64(3):E11-E13.
11. Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten vor und nach Organtransplantation. S3-Leitlinie. [051-031l S3 Psychosoziale-Diagnostik-Behandlung-PatientInnen-vor-und-nach-Organtransplantation 2022-08 1.pdf \(awmf.org\)](#)

12. Bullinger, M. & Kirchberger, I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand – Handanweisung. 1998. Göttingen: Hogrefe.
13. Balaraja S, Naidu G, Sharma A, Minz RW, Gupta A, Baishya J. Peripheral nervous system involvement in Sjogren's syndrome and its impact on quality of life. *Clin Exp Med.* 2022 Jun 6. doi: 10.1007/s10238-022-00837-w. Online ahead of print.
14. Aimo A, Rapezzi C, Perfetto F, Cappelli F, Palladini G, Obici L, Merlini G, Di Bella G, Serenelli M, Zampieri M, Milani P, Licordari R, Teresi L, Ribarich N, Castiglione V, Quattrone F, De Rosis S, Vergaro G, Panichella G, Emdin M, Passino C. Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(11):e13598.
15. Ivanovic V, Bjelica B, Palibrk A, Brankovic M, Bozovic I, Basta I, Savic A, Stojanovic VR, Kacar A. Physical and Mental Aspects of Quality of Life in Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Front Neurol.* 2022;13:852150.
16. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diab Technol Therap.* 2005;7(3):497-508.
17. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Sys.* 2014;19(2):104-114.
18. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, Faber CG, Merkies IS. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology.* 2011;76(4):337-45.
19. Vanhoutte EK, Draak TH, Gorson KC, van Nes SI, Hoeijmakers JG, Van der Pol WL, Notermans NC, Lewis RA, Nobile-Orazio E, Léger JM, Van den Bergh PY, Lauria G, Brill V, Katzberg H, Lunn MP, Pouget J, van der Kooi AJ, Hahn AF, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Impairment measures versus inflammatory R-ODS in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(3):289-95.
20. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Théaudin M, Adam C, Arnulf B, Adams D. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology.* 2018 Jul 10;91(2):e143-e152.
21. Leonardi L, Vanoli F, Fionda L, Loreti S, Garibaldi M, Morino S, Salvetti M, Russo D, Musumeci B, Antonini G. Nerve ultrasonography findings as possible pitfall in differential diagnosis between hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3775-3778.

5.9 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.2.2023
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Vutrisiran (Amvuttra) von Alnylam Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vutrisiran ist zugelassen für Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Der Hersteller hat angezeigt, dass ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll, ergo eine reguläre Nutzenbewertung mit Angaben des medizinischen Zusatznutzens im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Tafamidis (nur bei hATTRAmyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Patisiran fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Begründet wird dies mit den Daten aus der zulassungsbegründenden RCT, die Vorteile bei den schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen für Vutrisiran zeigen. Der Hersteller hat im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie“ 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 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.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

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: Vutrisiran

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Februar 2023
von 14:30 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Nowotsch

Herr Dr. Jedlinski

Frau Dr. Katzenmaier

Frau Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Aachen**:

Frau Dr. Dohrn

Angemeldete Teilnehmende der **Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB),
Universitätsmedizin Charité**:

Frau PD Dr. Hahn

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover, Klinik für
Neurologie**:

Herr Prof. Dr. Skripuletz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Nemeth

Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Wendler-Scheinpflug

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Schildbach

Frau Dr. Balko

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

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung am üblichen Anhörmontag zu Vutrisiran, Vollbewertung trotz Orphan-Status. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar 2023. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alnylam Germany GmbH, als klinische Einzelstellungnehmer Frau Dr. Maïke Dohrn, Frau PD Dr. Katrin Hahn vom ACCB an der Charité in Berlin und Herr Professor Dr. Skripuletz von der Medizinischen Hochschule Hannover. Als Verbände haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und AstraZeneca.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany müssten anwesend sein: Herr Nowotsch, Frau Dr. Katzenmaier, Frau Dr. Becker und Herr Dr. Jedlinski, für die Uniklinik Aachen Frau Dr. Dohrn, für ACCB an der Charité Berlin Frau PD Dr. Hahn, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Skripuletz, für Alexion Pharma Germany Frau Nemeth und Frau Dr. Wacker, für Swedish Orphan Frau Wendler-Scheinpflug und Frau Dr. Thomsen – Fragezeichen –, für AstraZeneca Frau Schildbach und Frau Dr. Balko, für den BPI Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit für ein Eingangsstatement. Wer macht das? – Herr Nowotsch, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Nowotsch (Alnylam Germany): Vielen Dank. Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Erst einmal Entschuldigung für die Verzögerung. Ich dachte, ich wäre schon im Call, war es aber anscheinend nicht. Ich freue mich, die Gelegenheit zu haben, und vielen Dank dafür, dass wir heute vor diesem Gremium sprechen können. Ich glaube, Sie haben das Team von Alnylam schon begrüßt, während ich nicht da war. Ich freue mich, mit Frau Dr. Becker, Frau Dr. Katzenmaier und Herrn Dr. Jedlinski aus den Abteilungen Market Access und der Medizin hier zu sein.

Heute geht es um das Arzneimittel Vutrisiran in der Indikation hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Hier haben wir es mit einem Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung zu tun. Wir haben dennoch entschieden, dass wir umfassende Ergebnisse im Vergleich zur zVT vorlegen wollen.

Vielleicht zunächst zum Krankheitsbild: Die hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist eine aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen führt. Die Patienten leiden an einer rasch fortschreitenden Polyneuropathie, die zu Muskelschwäche und zusätzlich zu einer autonomen Dysfunktion führt und sie schließlich an den Rollstuhl oder an das Bett fesselt. Dadurch kommen weitere Symptome wie zum Beispiel starker, unkontrollierter Durchfall im Wechsel mit Verstopfung hinzu, aber auch kardiale Manifestationen treten auf. Letztlich können nahezu alle Organe betroffen sein. Die Beschwerden haben gravierende Folgen auf den Alltag und das Berufsleben der betroffenen Patientinnen und Patienten und schränken sie in ihrer Autonomie erheblich ein.

Ich denke, alle Anwesenden können sich gut vorstellen, mit welchen physischen, aber auch psychischen Beschwerden und Belastungen diese Patienten tagtäglich konfrontiert sind. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, führt sie innerhalb von noch nicht einmal fünf Jahren nach

dem Ausbruch unweigerlich zum Tod. Oberstes Behandlungsziel ist es, die Erkrankung so früh wie möglich zu stoppen, die Symptome der Polyneuropathie zu stabilisieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Erst seit 2011 stehen zielgerichtete Arzneimitteltherapien zur Behandlung zur Verfügung. Wir können zwischen Arzneimitteln unterscheiden, die den Krankheitsprogress lediglich verzögern, und Arzneimitteln, die einen Stopp der Krankheitsprogression bewirken und die bestehende Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten verbessern können. Tafamidis und Inotersen zählen zu den Arzneimitteln, die den Krankheitsverlauf lediglich verlangsamen. Vutrisiran ist dagegen neben Patisiran weltweit das einzige Arzneimittel, unter dem das primäre Therapieziel, ein Stopp der Krankheitsprogression, erreicht wird. Wir haben es hinsichtlich der Wirksamkeit mit zwei Kategorien von Arzneimitteln zu tun, die zu unterschiedlichen Behandlungserfolgen führen und nicht vergleichbar sind.

Unserer Auffassung nach, leitet sich daher Patisiran als alleinige zVT für Vutrisiran ab. Der innovative Wirkmechanismus von Vutrisiran und Patisiran beruht auf dem natürlich vorkommenden Mechanismus der RNA-Interferenz. Die Entdeckung der RNA-Interferenz wurde 2006 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet und steht uns glücklicherweise bereits heute für die Therapie zur Verfügung. Vutrisiran und Patisiran inhibieren mittels der RNA-Interferenz gezielt die Synthese des krankheitsauslösenden TTR-Proteins und setzen damit direkt an der Ursache der Erkrankung an.

Patisiran ist zwar hochwirksam, die Behandlung kann jedoch mit einer Therapiebelastung für den Patienten einhergehen. Patisiran wird alle drei Wochen intravenös verabreicht. Um das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion zu vermeiden, ist eine zeitintensive und belastende Prämedikation erforderlich. Die Behandlung erfolgt daher in spezialisierten Infusionszentren, was für die Patienten oft mit langen Anreisewegen verbunden ist. Hat der Patient schlechte Venen, kann ein Dauerkatheder erforderlich sein. Ich denke es liegt auf der Hand, dass dies neben der ohnehin schon hohen Krankheitslast eine zusätzliche Belastung für die Patienten im Alltag darstellen kann.

Der Bedarf nach einer Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit aufweist und gleichzeitig mit einer geringeren Therapiebelastung einhergeht, ist insbesondere vor dem Hintergrund des chronischen Charakters der Erkrankung hoch. Mit der Zulassung von Vutrisiran steht erstmalig ein Arzneimittel zur Verfügung, das die hohe Wirksamkeit von Patisiran mit einer erheblich geringeren Therapiebelastung vereint und gleichzeitig ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil aufweist. Vutrisiran ist im Gegensatz zu Patisiran ein RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das aufgrund chemischer Modifikationen eine hohe Beständigkeit aufweist und effizient in die Leberzellen, den Hauptsyntheseort für TTR, aufgenommen wird. Dies ermöglicht eine einfache, nun subkutane Injektion alle drei Monate, nicht mehr eine Infusion alle drei Wochen wie bei Patisiran. Nicht nur die regelmäßigen Infusionen, sondern auch die zeitintensive und belastende Prämedikation fallen unter Vutrisiran weg.

Die Zulassungsstudie HELIOS-A, eine randomisierte, kontrollierte Studie der bestmöglichen Evidenzstufe, belegt die mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran. Anhand validierter patientenrelevanter Endpunkte, die nach einheitlichen Standards erhoben wurden, zeigt sich, dass Vutrisiran nicht nur das Level des krankheitsauslösenden TTR-Proteins im Serum gleichermaßen senkt, sondern die Krankheitsschwere und die Symptomatik der Polyneuropathie in vergleichbarem Ausmaß stabilisiert bzw. sogar verbessern kann.

Auch anhand des Fragebogens Norfolk Quality of Life-DN, der, wie vom G-BA in den vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt, die Lebensqualität misst, wird die vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran ersichtlich. Vutrisiran weist im Vergleich zu Patisiran neben der erheblich geringeren Therapiebelastung entscheidende und für den Patienten relevante Vorteile im Sicherheitsprofil auf. So treten unter Vutrisiran

schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen in einem klinisch relevanten Ausmaß signifikant seltener auf.

An dieser Stelle möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass, wie in der Stellungnahme ausführlich dargelegt, für den Endpunkt schwere Nebenwirkungen alle Kriterien erfüllt sind, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Vutrisiran zu quantifizieren. Auch der Wegfall der Prämedikation und der regelmäßigen Infusionen führt zu einer klinisch relevanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Wir haben hierzu eine zusätzliche Analyse eingereicht, die die patientenrelevanten Vorteile der subkutanen Applikationsart von Vutrisiran bestätigt.

Kurz zusammengefasst: Vutrisiran stoppt die Krankheitsprogression. Die Behandlung weist eine erheblich geringere Therapiebelastung auf und geht mit einer klinisch relevanten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Vutrisiran im Vergleich zur zVT Patisiran ist aus unserer Sicht mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gleichzusetzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Nowotsch. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Herr Nowotsch, Sie haben eine Binnendifferenzierung zwischen zwei Kategorien bei den Wirkstoffen vorgenommen, zum einen diejenigen, die die Progression stoppen, während andere – jedenfalls nach Ihrem Vortrag – das nicht tun. Sie haben auf die Vorteile hingewiesen: Wegfall der Primärmedikation, Entbehrlichkeit der Infusionen, stattdessen nur eine Einzelspritze, hätte ich fast gesagt, in regelmäßigen Abständen und das bessere Sicherheitsprofil. Meine Frage an die Klinikerinnen und Kliniker: Gibt es unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen, die Herr Nowotsch in die beiden Gruppen aufgeteilt hat – ich wäre dankbar, wenn Sie dazu auch etwas sagen könnten –, ein spezielles Patientenkollektiv, für das Vutrisiran besonders infrage kommt? Oder muss das im Einzelfall von Fall zu Fall entschieden werden? Wer könnte oder möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat melden. Ich sehe Frau Dr. Dohrn, die sich gemeldet hat. Frau Dohrn, bitte.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Vielen Dank. Das war eine umfangreiche und gute Zusammenfassung. Tatsächlich ist es so, dass vor Vutrisiran keine Head-to-Head-Studien vorlagen, sodass man nicht sagen konnte, welches der Medikamente objektiv gesehen besser ist als die anderen. Alle Medikamente haben den Progressionsstopp zum Ziel. Neu ist aufgrund der HELIOS-A-Studie, dass Patisiran und Vutrisiran im gleichen Design direkt miteinander verglichen worden sind, sodass man sehen kann, dass Vutrisiran dem Patisiran an Nutzen für die Patienten anhand dieser Daten nicht unterlegen ist. Die Sicherheitsaspekte hat Herr Nowotsch dargestellt.

Sie haben nach den Patientenkohorten gefragt. In Deutschland ist es so, dass es eine extrem seltene Erkrankung ist, also nicht endemisch. Die meisten Patienten erkranken erst in einem relativ fortgeschrittenen Erwachsenenalter, die meisten jenseits der 50 Jahre. Das bedeutet erstens, dass es länger dauert, bis an eine genetische Erkrankung gedacht wird, und zweitens, dass diese Menschen schon mehr Komorbiditäten über das Leben angesammelt haben. Das heißt, die bringen ihr eigenes, individuelles Risikoprofil mit, zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, dass man auch noch einen Diabetes oder einen Bluthochdruck hat. Das ist bei diesen Patienten relativ gesehen hoch.

Das ist in den Studien zu Patisiran und Vutrisiran gut abgebildet. Das waren zum Teil late-onset Patienten, nicht nur early-onset Patienten. Tatsächlich bringt es die Real-Life-Situation mit sich, dass man mit den Patienten immer eine Einzelfallentscheidung durchführen muss, weil es individuelle Risikoprofile gibt. Besonders profitieren Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel keinen ganz so guten Venenstatus mehr haben und deshalb mit Infusionen Probleme hätten, die deshalb alternativ sogar einen Port bräuchten, oder Patienten, die mit einer

langfristigen Prämedikation Probleme hätten. Das sind die, die besonders profitieren würden. Aber letztendlich ist es eine Einzelfallentscheidung, auch unter Berücksichtigung der anderen Medikamente, aufgrund der Tatsache, dass es nicht für alle Studien Head-to-Head-Vergleiche gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Gibt es dazu noch Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Frau PD Dr. Hahn oder Herr Professor Skripuletz?

Frau PD Dr. Hahn (ACCB): Ich schließe mich dem an, was Frau Dohrn gesagt hat. Ja, es gibt keine Head-to-Head-Studien. Trotzdem gibt es zumindest Daten, die uns ein Gefühl dafür geben, in welchem Stadium Patienten auf eine Therapie ansprechen, insbesondere für Tafamidis, dass Patienten, die in endemischen Regionen wie Portugal leben, tatsächlich ein gutes Ansprechen zeigen, wenn sie früh behandelt werden. Das sind aber nicht die Patienten, die wir hier in Deutschland sehen. Frau Dohrn hat es gerade gesagt, die Patienten sind deutlich älter, zeigen häufig ganz andere Mutationen, als die Gründermutation. Wir wissen, dass Patienten ab einem bestimmten Stadium eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit haben, auf dieses Medikament nicht mehr anzusprechen. Das spielt in der primären Einstellung der Patienten eine Rolle. Man kann es aber unter dem subsummieren, was Frau Dohrn gerade als individuelle Entscheidung nannte.

Die anderen Dinge, kurze Infusionsintervalle, vor allem bei Patienten, die eher mittelalt sind, im Berufsleben stehen, wo das mit Einschränkungen verbunden ist, sind bereits genannt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hahn. – Herr Professor Skripuletz, noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie): Ja, gerne. Grundsätzlich ist es so, dass bei ... (akustisch unverständlich) Erkrankungen, je seltener eine Therapie angesetzt werden muss, desto mehr Vorteile hat man dadurch. Das hat viele positive Aspekte. Es gibt auch wenige Patienten, die gerne in die Klinik kommen. Das darf man nicht vergessen. Wenn jemand regelmäßig alle drei Wochen zu einer Infusion kommt, hat es auch soziale Aspekte, dass sich Patienten untereinander verabreden und treffen. Das hat Vorteile, aber die Gesamtheit der Patienten ist nicht gerne so häufig im Krankenhaus. Wenn es die Möglichkeit gibt, eine Therapie einmal im Quartal durchführen zu lassen, bietet es Vorteile sowohl für die Patienten, die einem Beruf nachgehen, als auch Patienten, die besonders betroffen sind, die vielleicht immobil sind, sodass ein Krankentransport notwendig ist, um in die Klinik oder eine bestimmte Spezialambulanz zu fahren. Letzten Endes hat man hier den großen Vorteil für die Mehrzahl der Patienten bis auf wenige Ausnahmen. Diese Ausnahmen gibt es. Es gibt Patienten, die gern zum Arzt kommen und häufig untersucht werden, weil das auch Sicherheitsaspekte bietet.

Es gibt aus anderen Studien zu anderen Indikationen Daten, die zeigen, dass placebokontrollierte Patienten, die häufig gesehen werden, einen gewissen Vorteil haben, sodass es Vorteile bietet, wenn der Patient häufig vom Arzt untersucht wird. Aber im Großen und Ganzen hat es Vorteile, wenn man die Klinik nicht häufig aufsucht, sodass aus meiner Sicht die meisten Patienten dafür infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Frau Dohrn, ich sehe, Sie haben die Hand oben. Ist die noch von oben oben, oder ist das eine neue Wortmeldung?

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Das ist eine neue Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte. Dann dürfen Sie noch einmal.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Danke schön. Ein Aspekt, den Herr Skripuletz angesprochen hat und den ich sehr wertvoll finde, ist die Häufigkeit der Arztbesuche; denn wir dürfen nicht vergessen, dass das eine erbliche Erkrankung ist und dass die Patienten zum

Teil andere Familienmitglieder schon an dieser Erkrankung haben leiden und versterben sehen, dass sie also mit einer sehr hohen Grundbelastung überhaupt in diese Diagnose hineingehen und dass unser Hauptziel am Ende ist, dass die ein möglichst normales gesundes Leben führen können. Da spielt es schon eine Rolle, ob man alle drei Wochen zur Infusion oder alle drei Monate zur Spritze kommen muss, weil man sich eher auf das Gesundsein fokussieren kann, als auf sein Kranksein limitiert zu werden. Man kann zum Beispiel auch einmal länger reisen. Man muss nicht den ganzen Alltag nach diesen Infusionsgaben planen. Das sind Aspekte, die in Studien nicht so gut quantifizierbar sind, die wir aber im echten Leben als sehr bedeutend werten. Das hat Herr Skripuletz eben schon angedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohm. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV, dann Frau Teupen von der PatV, Frau Hager vom GKV-SV und Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. Das Medikament ist zur Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen. Ist vom Wirkmechanismus von Patisiran oder Vutrisiran davon auszugehen, dass das auch bei der Begleiterkrankung der Kardiomyopathie wirkt? Bei dem SMQ Herzinsuffizienz zeigt sich zumindest ein Vorteil für Vutrisiran. Die Frage geht sowohl an die Kliniker als auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist davon auszugehen, dass das vom Wirkmechanismus auch bei dieser weiteren Erkrankung, der Kardiomyopathie, eine Rolle spielt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau PD Dr. Hahn hat sich gemeldet.

Frau PD Dr. Hahn (ACCB): Die kurze Antwort ist Ja. Die Daten liegen noch nicht vor, aber es gibt die HELIOS-B-Studie, die etwa zeitgleich mit der HELIOS-A-Studie gestartet ist, bei der wir wie gesagt noch etwas länger warten müssen, bis eine finale Auswertung kommt. Aber die ersten Daten zeigen, dass es einen positiven Einfluss hat, und rein mechanistisch ist es nachvollziehbar, dass es bei der Systemerkrankung auf andere Manifestationen wirkt, auch wenn das in Studien bisher nicht detailliert quantifiziert wurde, sondern sich auf Herz und Nerv bezieht. Wo es nicht wirkt, das ist für uns Kliniker auch interessant, ist das ZNS, das zentrale Nervensystem, weil es die Blut-Hirn-Schranke hochwahrscheinlich nicht penetrieren kann, und wo es hochwahrscheinlich auch nicht wirkt, ist das Auge. Es gibt Patienten in Abhängigkeit vom Genotyp, die eine Manifestation am Auge zeigen können. Das sind Limitierungen. Das betrifft aber alle Medikamente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hahn. – Gibt es dazu Ergänzungen von den Klinikern? – Ich sehe nichts. Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. Vielleicht noch eine Nachfrage: Bezog sich das auf alle Medikamente nur auf das Auge oder auch auf das Hirn, weil Sie die Blut-Hirn-Schranke nannten? Wie ist das mit den anderen Medikamenten? Können die die Blut-Hirn-Schranke überwinden?

Frau PD Dr. Hahn (ACCB): Nicht relevant. Für Patisiran und Inotersen wissen wir, dass sie das nicht tun. Für Vutrisiran gehen wir nach aktuellem Stand auch davon aus, dass es das nicht tut. Für Tafamidis rein von der pharmakologischen Zusammensetzung würde man eine minimale Penetranz durch die Blut-Hirn-Schranke vermuten. Das ist aber bisher zu keinem Zeitpunkt quantifiziert worden, und ob das eine klinische Relevanz hat, ist zum jetzigen Zeitpunkt völlig unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wollen Sie das ergänzen, Herr Skripuletz oder Frau Dohrn? – Frau Dohrn.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Ich kann mich dem nur anschließen. Die Blut-Hirn-Schranke ist aktuell eine Limitation, weil nur sehr kleine und möglichst ungeladene Moleküle darüber gehen können, und RNA-Partikel sind negativ geladen. Das heißt, sie können nicht über die Blut-Hirn-Schranke gehen. Bei Tafamidis gab es, glaube ich, eine Studie, die ungefähr

gezeigt hat, dass 1,5 Prozent der Serumspiegel im Liquor nachzuweisen waren von dem Medikament. Das ist sehr wenig und wird nach der gängigen Kinetik des Transthyretinzerfalls nicht ausreichen, um das Tetramer ausreichend zu stabilisieren.

Ein Effekt ist, das hat Frau Hahn richtigerweise angesprochen, dass die Produktion des Transthyretins das Nervensystem und das Auge betrifft, dass die auch im Nervensystem stattfindet. Das ist das Problem; denn alles, was systemisch zirkuliert und in der Leber produziert wird – 90 Prozent der TTR-Produktion –, wird von Vutrisiran sehr gut erreicht und sehr erfolgreich gesenkt. Aber der 10-prozentige Anteil, der an anderen Orten jenseits der Blut-Hirn-Schranke produziert wird, kann aufgrund der Pharmakokinetik nicht erreicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Bickel: Wie oft kommt eine Hirnbeteiligung vor? Das war noch eine Anschlussfrage, die sich für mich ergeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dohrn.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Insgesamt primär im Krankheitsverlauf sehr selten. Das sind bestimmte Mutationen, also eine Handvoll Mutationen. Insgesamt sind über 130 Mutationen bekannt. Es gibt ungefähr eine Handvoll Mutationen, die jeweils mit dem primären ZNS- und Augenphänotyp assoziiert sind. Man muss aber davon ausgehen, dass bei einer längeren Lebenserwartung langfristig irgendwann im Verlauf 90 Prozent mit anderen Mutationen eine ZNS- und Augenbeteiligung erwerben werden, aber das geht nur dadurch, dass sie jetzt nicht mehr primär an der Erkrankung versterben. Das ist letztendlich ein Therapieerfolg. Sie werden alt genug, als dass sie irgendwann nach vielleicht zehn, 15 Jahren – das wissen wir nicht, so lange gibt es diese Medikamente noch nicht – möglicherweise eine ZNS-Beteiligung erwerben werden.

Warum denken wir das? Weil es Lebertransplantierte Patienten gibt, bei denen so gesehen schon eine Gentherapie stattgefunden hat, indem die Leber, die die Mutation herstellt, ausgetauscht wurde. Da hat man in bestimmten Kohorten zeigen können, allerdings wenig bei Patienten aus Deutschland, dass es irgendwann nach längerer Zeit bei einigen dieser Patienten zu ZNS- und Augenmanifestationen kommt. Das heißt, das ist ein Problem, das auf uns zukommt, das aber voraussetzt, dass die Patienten überhaupt erst einmal so alt werden können. Genau genommen ist das ein Problem, das einen Therapieerfolg darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Das war, glaube ich, jetzt klar, Frau Bickel, oder? – Wunderbar. Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. Wir haben eine Frage zu dem Vorteil, der sich aus der Darreichungsform ergibt, also drei Wochen versus drei Monate und Infusion versus Spritze. Die Frage geht an die Kliniker und den pharmazeutischen Unternehmer. Das müsste sich theoretisch auch in der Lebensqualität oder in der VHS-Skala widerspiegeln. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen.

Zu einer anderen Frage, bei der es anscheinend ein Umdenken beim IQWiG gegeben hat: Ist dieser Norfolk QoL-DN der Lebensqualität oder der Morbidität zuzuordnen? Dazu würde uns die Einschätzung Ihrerseits interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe wieder Frau Dohrn.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Das ist eine sehr gute Frage, finde ich. Damit habe ich mich in meiner Stellungnahme beschäftigt. Der Norfolk quality of life score dient schon der Erfassung der Lebensqualität, allerdings krankheitsspezifisch. Er ist für die diabetische Neuropathie entwickelt und in umfangreichen Studien mehrfach für die TTR-Amyloidose

validiert worden. Er besteht aus 46 Items, und die beziehen sich zu einem großen Anteil auf die neuropathiespezifische Lebensqualität, also welchen Einfluss Neuropathiesymptome haben, und auf weitere, aber im weitesten Sinne gesundheitsbezogene Aspekte.

Es wird nicht spezifisch erfasst, welchen Anteil die Therapie auf die Lebensqualität hat. Das ist etwas, was, denke ich, in einer Studie in einem solchen Design nicht einfach zu erfassen ist, vor allem, weil in dem Kontext Patisiran und Vutrisiran nicht verblindet gegeben werden konnten, sondern es war klar, wer in einem solchen Setting was bekommt. Das heißt, die Lebensqualitätseffekte, die durch die unterschiedliche Applikationsform erreicht werden können, denke ich, kann man aus meiner Sicht jetzt noch nicht absehen. Ich denke, dass das eher an den Aspekt heranreicht, den wir eingangs angesprochen haben, dass sich die Teilhabe am aktiven Leben und die freie Entfaltungsmöglichkeit der Betroffenen eher über einen Zeitraum, der länger als 18 Monate beträgt, zeigen wird.

Ich habe aus klinischer Erfahrung den Eindruck, dass der Unterschied groß sein wird, aber dass man den nicht mit einem Score wie dem Norfolk quality of life score allein abbilden kann. In Portugal sind an einem großen Zentrum schon Studien zu Themen wie Ängstlichkeit, Familienplanung, Berufsplanung, Zukunftsoptimismus usw. gemacht worden, aber eher auf die Krankheit allgemein und nicht auf die Therapie bezogen. So etwas wird man langfristig machen müssen, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dohrn. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Hager vom GKV-SV.

Frau Hager: Guten Tag auch von mir! Ich habe eine Frage zur Darreichungsform. Vutrisiran wird trotz der subkutanen Anwendung nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Das wird in der Fachinformation explizit so festgelegt. Bei anderen subkutanen Anwendungen erkennt man, dass das der Patient oder die Patientin spätestens nach einer Schulung auch selbst machen kann. Woran liegt es, dass das hier anders ist? Liegt das daran, dass es nur alle drei Monate verabreicht wird und dann sowieso eine Kontrolluntersuchung notwendig ist? Oder gibt es dafür noch einen anderen weiteren Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte dazu etwas sagen? pU? – Herr Professor Skripuletz.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie): Wie die Entscheidung getroffen wurde, kann ich nicht angeben, aber es ist sinnvoll, bei einem Medikament, das alle drei Monate verabreicht wird, dass sich der Betroffene in der Klinik oder beim behandelnden Arzt vorstellt. Wir haben die Verpflichtung, dass wir die Patienten einmal im Quartal sehen. Es macht Sinn, dass der Patient, wenn er sich sowieso bei einer Untersuchung vorstellt, das Medikament appliziert bekommt. Die meisten Medikamente, die subkutan verabreicht werden, erfolgen nach einer gewissen Schulung in Eigenregie. Aber es gibt Ausnahmen.

Es gibt Medikamente, die zum Beispiel für die Multiple Sklerose zugelassen sind, die mit bestimmten Komplikationen einhergehen können, sodass diese auch in der Klinik erfolgen sollen, die in einem gewissen Abstand verabreicht werden. Aber in diesem Fall finde ich es in der Tat sehr sinnvoll. Sonst würden wir die Patienten vielleicht nicht mehr sehen, wenn sie sich nicht vorstellen. Es gibt zu anderen Indikationen noch Medikamente, die einmal im Jahr verabreicht werden. Das gibt es auch. Da gibt es die Problematik, dass die Patienten nicht einmal im Quartal den behandelnden Arzt aufsuchen und das mit Komplikationen einhergehen kann. Wie die Entscheidung technisch getroffen wurde, weiß ich nicht, aber ich finde es als Arzt sinnvoll, dass es in der Klinik oder beim Behandler stattfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hager: Der Hintergrund meiner Frage war, ob hier auch von Komplikationen auszugehen ist. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer auch etwas dazu sagen. Wissen Sie mehr zum Hintergrund, warum diese Entscheidung so getroffen wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Jedlinski.

Herr Dr. Jedlinski (Alnylam Germany): Mit Vutrisiran kommt es zu deutlich weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Infusion oder der Prämedikation stehen. Das möchte ich hierzu noch ergänzen. Darf ich nachher noch einmal die Frage zu der Lebensqualität adressieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Das dürfen Sie sofort.

Herr Dr. Jedlinski (Alnylam Germany): Die Patientenpräferenz wurde sehr wohl in einem Patient Preferences Survey abgefragt. Das waren die Patienten, die nach 18 Monaten auf Patisiran zu Vutrisiran gewechselt wurden. Die wurden befragt, welche der beiden Behandlungen sie bevorzugen. Hier haben knapp 90 Prozent der Patienten angegeben, dass sie die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran bevorzugen. Ein Drittel der befragten Patienten gab zudem an, geringere Ängste und Sorgen mit der subkutanen Applikation zu haben. Auch die EMA hat aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile einen signifikanten Benefit für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jedlinski. – Ergänzend dazu Frau Becker, auch vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Zu der Frage, ob es Sicherheitsbedenken bei der Verabreichung von Vutrisiran gibt, möchte ich gern auf die Patienten verweisen, die eine Reaktion an der Injektionsstelle hatten. Das waren vergleichsweise wenig Patienten unter Vutrisiran, insgesamt nur fünf. Jeder dieser Patienten hat auch nur ein einziges Ereignis berichtet. Die Ereignisse waren alle mild und moderat in ihrer Ausprägung. Es kam zu keinen Abbrüchen. Keines dieser Ereignisse war schwerwiegend. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass es bei der Verabreichung von Vutrisiran zu Sicherheitsbedenken kommen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Es gibt keine Anmerkungen mehr dazu. Dann Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich würde gern zu einem anderen Thema übergehen, und zwar auch zur Erfassung der Morbidität, aber da auf den NAS und NAS7 eingehen. Herr Skripuletz, Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme dazu sehr ausführlich geäußert. Wir haben uns mit dem Thema schon einmal bei Patisiran sehr intensiv beschäftigt. Es ist mir auch in Erinnerung, dass insbesondere die Erfassung der Muskelkraft in diesem Fragebogen einen überwiegenden Anteil hat, was die Punktezahl anbetrifft. Danach kommen die Sensitivitätsprüfungen und unter ferner liefen ganz marginal die Reizleitungsgeschwindigkeit und die Reflexe.

Nun habe ich mir Gedanken gemacht, wie diese Muskelkrafterfassung läuft. Wir haben einen anderen Endpunkt, den wir letztendlich auch als Muskelkraft erfassen. Das ist sicherlich nicht die Kondition, das ist der 6-Minuten-Gehtest. Der aktive Teil des Patienten besteht darin, dass er geht. Das Starten, Stoppen und Messen erfolgt durch eine Messperson, einen Untersucher. Dazu gibt es auch ein Manual. Vielleicht können Sie uns beschreiben, wie das Messen der Muskelkraft – man hat mit dem 6-Minuten-Gehtest nur die Bein kraft erfasst – zum Beispiel in den Armen oder Händen erfasst wird. Ich nehme an, dass das Teil dieses NAS ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Wer kann dazu ausführen? – Bitte, Herr Skripuletz.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie): Es ist insgesamt sehr schwierig, den Krankheitszustand des Patienten zu erfassen, weil sich die Patienten je nach Betonung der Extremitäten, die Sie eben erwähnten, ob eher die Arme oder die Beine oder manchmal auch ein Arm betroffen sind, unterscheiden. Wir sind immer noch dabei, auch für die CTP, die eine sehr häufige Erkrankung ist, den richtigen Test zu erfassen, den man angeben kann und der einfach, vielleicht auch in einer neurologischen Praxis durchzuführen ist. Das ist schwierig.

Wir führen bei uns in der Klinik sechs verschiedene Tests durch. Pro Quartal erfolgen sechs verschiedene Untersuchungstechniken, einerseits, um die Beine zu untersuchen. Wir lassen unsere Patienten bei der Polyneuropathie 100 Meter gehen. Bei weiteren Erkrankungen lassen wir unsere Patienten sogar 500 Meter auf Zeit gehen. Da läuft jemand neben dem Patienten und schaut sich an, wie der Patient geht, ob er auch einmal stolpert. Der eine ist eher an den Beinen betroffen, der andere eher an den Armen. Es gibt Erkrankungen, die dazu führen, dass sich die Neuropathie an einem Arm manifestiert, sodass letztendlich nur der rechte Arm verlorenggeht. Das können Sie in einem Gehetest nicht erfassen. Das ist einfach so, sodass letztendlich die Handkraft auch untersucht wird.

Natürlich muss man sich in einer Studie für einen Test entscheiden, der dann als primärer Endpunkt genommen wird. Das geht nicht anders. Aber es ist unheimlich schwer, alles zu erfassen. Es gibt immer noch nicht den perfekten Test, sodass auch der R-ODS eingesetzt wird. Das ist ein Patientenfragebogen, der nicht selten als Parameter angenommen wird. Es gibt Erkrankungen, bei denen das, was der Patient angibt, sogar als primärer Outcome-Parameter genommen wird. Bei den Myasthenie-Studien zum Beispiel wird der MG-ADL, das ist letztendlich der Fragebogen, der die Aktivität des Patienten, also die subjektive Angabe des Patienten, als primären Endpunkt erfasst, für den Ausgang einer Studie genommen, was auch zu diskutieren ist, ob das gut oder schlecht ist. Aber es ist unheimlich schwer. Dann versucht man, durch verschiedene Tools einerseits die Kraft zu erfassen, auch die Sensibilität, vielleicht noch die Gehgeschwindigkeit.

Perfekt wäre ein Test, der alles erfasst, sowohl die Beweglichkeit als auch die Messung der Handkraft. In diesem Fall ist es so, dass die Patienten mit der hereditären Transthyretin-Amyloidose unbehandelt alle Lähmungen der Arme und Beine entwickeln, sodass die Messung der Muskelkraft sehr wichtig ist. Unbehandelt werden die Patienten schlechter, und irgendwann verlieren sie die Gehfähigkeit und sind nicht mehr mobil, sodass die Erfassung der Muskelkraft bedeutsam ist. Die Muskeleigenreflexe sind etwas, was man bei der Polyneuropathie misst, ob sie vorhanden sind oder nicht. Aber das ist von keiner klinischen Relevanz. Das ist eine neurologische Untersuchung, genauso wie die Messung der Nerven, die Messgeschwindigkeit, wie weit der Nerv beschädigt ist, einerseits von der Ummantelung, andererseits der Nerv selbst.

Das sind für den Arzt wertvolle Parameter. Manchmal kann man klinisch nicht alles erfassen, aber das ist für den Patienten nicht relevant. Für den Patienten ist gerade bei dieser Erkrankung die Muskelkraft das Relevanteste, ob er aufgrund seiner Muskelkraft noch befähigt ist, seine Arme und Beine einzusetzen. Unbehandelt erleiden die meisten Patienten Lähmungen. Bei diesem Krankheitsbild gibt es auch Schmerzen und sensible Störungen. Je nachdem, wie mein Test designt ist, desto besser oder schlechter ist er. Man kann natürlich nicht den einen Test für ein bestimmtes Krankheitsbild nehmen, aber wir haben Schwierigkeiten, bei vielen Indikationen den perfekten Test zu definieren. Wir versuchen gerade, bei den immunvermittelten Polyneuropathien diesen einen Test an die Hand zu geben und zu sagen, mit diesem Test kommt man am besten voran, ohne dass man viel Zeit verliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Jetzt habe ich Frau PD Dr. Hahn, die sich dazu noch gemeldet hat, danach Frau Dohrn.

Frau PD Dr. Hahn (ACCB): Vielleicht eine kurze Ergänzung: Ich glaube, Sie haben es den Ausführungen von Herrn Professor Skripuletz entnommen, dass dieses gesamte Feld für uns Kliniker eine große Herausforderung ist und dass wir uns in Zeiten der Zulassung von Medikamenten, die real eine Verbesserung machen, indirekt Gedanken über die neuen Verlaufsmarker der Zukunft machen müssen. Vielleicht noch einmal kurz zu den einzelnen Domänen:

Natürlich hat die Kraft der Patienten eine Relevanz, und sie wird in dem Score sehr feinteilig erhoben. Es wird sogar quantifiziert, ob es eine 25-prozentige, 50-prozentige, 75-prozentige Einschränkung der Kraft ist. Sie merken schon, da ist eine gewisse Kleinteiligkeit dabei, die extrem wertvoll für Studien ist, die aber fast schon eine gewisse Untersuchervariabilität vorsuggeriert. Diese Scores für CTP und viele andere Erkrankungen sind von Herrn Dick aus Rochester entworfen und immer wieder modifiziert worden. Es ist für die Studien so, dass die Untersucher in den Studien vorher ein umfangreiches Training durch die Arbeitsgruppe von Herrn Dick mit dem Ziel durchlaufen mussten, die Untersuchervariabilität so gering wie nur möglich zu halten.

Trotzdem kann man diese Herausforderung der Variabilität nicht komplett ausschalten, aber wie gesagt, das ist unbehandelt eine Erkrankung, die zum deutlichen Progress führt, der sich sicher in diesen Scores abbildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hahn. – Frau Dohrn auch dazu.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Auch von meiner Seite anschließend: Es stimmt, dass die Motorik mit 192 von 304 Punkten einen besonderen Stellenwert in diesem Score hat, was, denke ich, wichtig ist, weil das etwas ist, was man klinisch mit am besten objektivieren kann, auch wenn es sicher Untersucherabhängig ist; absolut. Dazu kommt, dass drei motorische und zwei sensible Nervneurographien durchgeführt werden und dass auch eine quantitativ sensorische Testung im Sinne der Druckschmerz- und der Hitzeschmerzschwelle Teil des Scores war.

Das ist sicher kein sehr umfangreiches Protokoll, das auch nicht den kompletten sensiblen Status abbildet, aber es ist immerhin eine relativ gut quantifizierbare Methode bei einem sonst sehr schwer objektivierbaren Wert, nämlich den Empfindungsschwellen. Das heißt, es ist ein gut validierter Score, der, wie Frau Hahn sagte, spezifisch für dieses Krankheitsbild immer weiterentwickelt wurde. Wir haben in verschiedenen Studien gesehen, wie sich zum Beispiel die Placebogruppen verhalten haben, die sehr gut die national history der sehr schweren Erkrankung abbilden, sodass man sagen kann, für ein solches Studiensetting unter den gegebenen Umständen bei einer so komplexen und rasch fortschreitenden Erkrankung ist das doch ein sehr guter Score, der die Neuropathieschwere gut abbildet.

Zu Beginn war auch der 6-Minuten-Gehtest als anderer Wert genannt worden. Ich denke, dass das ein sehr wertvoller Test ist, weil er die Performance, die Gehfähigkeit abbildet, aber er kommt auch mit Limitationen. Zum Beispiel ist die Gehfähigkeit bei dieser Erkrankung durch sehr viele verschiedene Aspekte beeinträchtigt, einmal durch distale Paresen, also durch die fehlende Muskelkraft – das ist etwas, was eben gesagt wurde –, zusätzlich aber durch eine afferente Ataxie. Das heißt, durch fehlende sensible Informationen entsteht eine Gangunsicherheit.

Dann kommt eine orthostatische Dysfunktion dazu. Das heißt, die Patientinnen und Patienten haben, wenn sie in stehender Position sind, oft Schwindel, weil das Blut bildlich gesehen in die Beine sackt. Auch das beeinträchtigt die Gehfähigkeit, und es ist eine Systemerkrankung. Das heißt, sie sind ab einem gewissen Zeitpunkt herzkrank. Auch das wird im 6-Minuten-Gehtest auf jeden Fall abgebildet.

Auf der einen Seite ist das ein Test, der die Gesamtpformance der Patienten gut abbildet, aber für die Neuropathieschwere überhaupt nicht spezifisch ist. Deshalb ist es wichtig, unterschiedliche komplementäre Tests in einem Studiendesign zu verwenden, um das in der

Summe differenziert betrachten zu können. Dabei ist der ... (akustisch unverständlich) Score sicher für die Neuropathieschwere der spezifische.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt habe ich noch Frau Dr. Becker vom pU dazu. Danach würde ich Frau Wenzel fragen, ob die Frage beantwortet ist, dann wäre Frau Preukschat an der Reihe. – Frau Wenzel-Seifert mit einer Nachfrage.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich muss gestehen, ich bin keine Neurologin. Für Sie ist das wahrscheinlich ganz selbstverständlich. Ich hätte ergänzend noch gern gewusst, wie die Muskelkraft rein praktisch gemessen wird. Was macht man, um die Muskelkraft im Arm zu beurteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Dohrn.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik Aachen): Es gibt etablierte Kraft gerade nach dem Medical Research Council. Das ist eine britische Klassifikation, die standardisiert als Einzelkraftprüfung erhoben wird. Es hängt ein wenig von den Muskelgruppen ab, wie man das genau testet. Nehmen wir einmal das Bein oder den Fuß, dann kann man schauen, ob Patienten den Fuß gegen vollen Widerstand ganz normal anheben oder ob sie ihn vielleicht gar nicht bewegen können; also ist er voll gelähmt. In dem Umfang teilt man Kraftgrade ein. Gegen wie viel Widerstand kann jemand bewegen? Diesen Widerstand kann man entweder selbst mit der Hand aufbringen, das ist der Standard, wie man das macht. Dafür werden Untersuchende in Studien, aber auch im normalen klinischen Setting ausgebildet und trainiert. Oder man kann es zum Teil mit Dynamometern in Newton messen. Da gibt es unterschiedliche Voraussetzungen und Klassifikationen.

Aber der Standard ist, dass man das mit einer Einzelkraftprüfung macht und sagt zum Beispiel, der Patient kann gegen vollen Widerstand, dann 25 Prozent usw., was Frau Hahn eben sagte, oder zum Beispiel nur gegen die Schwerkraft, gegen keinen Widerstand, oder man kann nur eine leichte Muskelkontraktion sehen oder tasten. Das wäre dann Kraftgrad 1. Oder es kommt zu gar keiner Bewegung. Das ist standardisiert etabliert und ein essenzieller Bestandteil der Ausbildung in der Neurologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank an alle für die spannende Diskussion bis hierhin. Ich habe einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer die Erhebung der Nebenwirkungen betreffend. Sie haben einige unserer Fragen und Kritikpunkte aus der Dossierbewertung bereits in Ihrer Stellungnahme beantwortet, zum Beispiel die Frage, ob die Beobachtungsdauern identisch waren, ob Imputationen stattfanden. Sie haben auch eine neue Auswertung für die infusionsbedingten Reaktionen geliefert. Vielen Dank dafür.

Dennoch habe ich einige offene Fragen. Ich beginne einmal mit der ersten: Sie haben in Ihrem Studienprotokoll für die Auswertung der schweren UE eine Definition verwendet, die wortwörtlich der Definition des National Cancer Institute, das die CTCAE-Terminologie entwickelt hat, folgt. Aus diesem Grund haben wir diese Einteilung akzeptiert. Es ist bekannt – und in onkologischen und nichtonkologischen Studien wurde das bereits erfolgreich angewendet –, dass die Terminologie ereignisspezifische, also preferred term-spezifische Einteilungen für Schweregrade, zum Beispiel für Durchfall, basierend auf der Anzahl der Durchfälle pro Tag bereitstellt.

Mich interessiert, warum Sie es bei der Einteilung im Studienprotokoll übergreifend gelassen haben und warum Sie nicht auf eine PT-spezifische Schweregradeinteilung gegangen sind. Den

Formulierungen kann ich entnehmen, dass Sie sich bei der Definition an sich schon an CTCAE orientiert haben. – Das wäre die erste Frage.

Ich habe noch zwei weitere Fragen. Wir sind gewohnt, in der Dossierbewertung Auswertungen bei der primären SOC-Zuteilung gemäß MedDRA zu bekommen. Das nennt sich, glaube ich, im Studiensprech Auswertung by Primary SOC. Wir waren etwas verwundert, dass das PT infusionsbedingte Reaktionen einer anderen SOC in Ihren Auswertungen zugeordnet war, nämlich der SOC Erkrankung des Immunsystems und nicht der primären SOC gemäß MedDRA. Können Sie das noch einmal kurz erklären und bestätigen, dass dies das einzige PT war, das nicht der primären SOC gemäß MedDRA zugeordnet war?

Noch eine letzte Frage: Wir haben die Situation, dass wir eine 3 : 1-Randomisierung haben. Das heißt, jedes Ereignis, das auf Patisiran-Seite passiert, hat in dieser Konstellation ein ganz besonderes Gewicht, sowohl für die Signifikanz der Nebenwirkungsendpunkte als auch für das Ausmaß. Wenn man sich eine größere Datengrundlage zu UE bei Patisiran wünscht, kann man auf die APOLLO-Studie schauen. Die Frage wäre: Haben Sie dort die gleiche Einteilung für schwere UE verwendet wie in der Vutrisiran-Studie? Wie erklären Sie, dass in der APOLLO-Studie, wenn ich das richtig gesehen habe, keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen unter Patisiran aufgetreten sind, das aber in der HELIOS-Studie der Fall ist?

Das war eine ganze Reihe von Fragen. Ich wiederhole gern noch einmal, wenn das zu viel auf einmal war und bedanke mich schon im Voraus für die Antworten. – Danke

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Beginnen wir mit Frage 1. Wer möchte dazu etwas sagen?

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Vielleicht beginne ich mit der mittleren Frage, der Zuordnung zu den SOC-Immunreaktionen bzw. Erkrankung des Immunsystems und den infusionsbedingten Reaktionen. Diese Zuordnung ist vielleicht eine Sonderstellung in der Auswertung der UE; denn den PT-Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion liegen symptomatische PT zugrunde, die in diesem PT zusammengefasst wurden. Darauf bezog sich die Nachauswertung, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, wo wir bei weiteren SOC und einem weiteren PT einen statistisch signifikanten Vorteil für Vutrisiran gesehen haben.

Die Zuordnung zu der SOC Erkrankung des Immunsystems macht hier insofern Sinn, als dass davon auszugehen ist, dass diese Infusionsreaktionen durch die Reaktion des Immunsystems getriggert werden. Vielleicht können sich dazu die Kliniker noch äußern. Insofern stellt dieses PT der Reaktionen im Zusammenhang mit den Infusionen eine Sonderstellung dar. Daher die Zuordnung zu dem SOC Immunreaktion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frage eins, Frage drei?

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Ich mache kurz mit der ersten Frage weiter, der Frage wie die Einteilung der Schweregrade in der Studie vorgenommen wurde. Es ist in dieser Indikation üblich, nicht die feinteilige Einteilung in die CTCAE-Grade zu machen, sondern entsprechend dem allgemeinen Wortlaut der CTCAE-Kriterien zu folgen. Dies wurde bei HELIOS angewandt. Die Prüfärzte wurden über das Studienprotokoll, aber auch über eine entsprechende Schulung gebrieft, sodass hier eine einheitliche Bewertung vorliegt und deshalb der Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse valide erhoben und dargestellt wurde und sich so der Vorteil für Vutrisiran, der sich für diese schweren unerwünschten Ereignisse zeigt und sich darüber hinaus auch in einem Vorteil für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse niederschlägt, sich so quantifizieren lässt und im Gesamtmaß einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch zur ersten Frage. Frau Preukschat, können Sie sie noch einmal wiederholen?

Frau Preukschat: Sehr gerne. Vielen Dank für die Antworten bis hierhin. Ich habe noch gefragt, ob in der APOLLO-Studie die schweren UE gemäß der gleichen Definition erhoben wurden, weil wir dort etwas abweichende Ergebnisse unter Patisiran sehen, und ob Sie eine Erklärung dafür haben, warum in der APOLLO-Studie keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen auftraten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Dr. Becker (Alnylam Germany): Meines Wissens wurden die schweren unerwünschten Ereignisse in der Studie APOLLO ebenfalls basierend auf diesen Kriterien erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat?

Frau Preukschat: Vielen Dank. Dann verbleibt noch die Sache mit den Infusionsreaktionen, aber das reicht mir soweit erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel, haben Sie noch eine Frage? – Nein, die war abgearbeitet. Dann gibt es keine Fragen mehr.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit – es war fast eine ganze Stunde –, die letzte Stunde in wesentlichen Punkten zusammenzufassen. Danach können wir zur nächsten Anhörung übergehen. Wer macht das für den pU? – Da sind wir wieder bei Herrn Nowotsch. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Nowotsch (Alnylam Germany): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte mich für die Möglichkeit dieses differenzierten und detaillierten Austauschs, den wir hatten, bedanken und mit einem Punkt beginnen, der, wie ich finde, sehr deutlich geworden ist, nämlich dass der Wegfall der regelmäßigen Infusionen und die Reduzierung von Arztbesuchen wirklich eine Teilhabe am sozialen Leben ermöglichen und aus unterschiedlichen Gründen eine große Bedeutung für die Patientinnen und Patienten haben.

Wir haben darüber gesprochen, dass es sich um eine hereditäre Erkrankung handelt, die man bereits im Familienkreis erlebt hat. Wir haben über das berufliche Umfeld gesprochen. Das haben wir alles gehört. Ich denke, damit hat Vutrisiran wirklich das Potenzial, das Leben der Patienten langfristig bedeutsam positiv zu verändern und ihnen eine Freiheit und ein Leben zurückzugeben, das sie ohne Vutrisiran womöglich nicht hätten. Das ist ein Punkt, der wichtig und erwähnenswert ist.

Vielleicht noch wichtiger im Rahmen der Nutzenbewertung sind Punkte, die auch diskutiert wurden, nämlich dass Vutrisiran die Krankheitsprogression stoppt und eine erheblich geringere Therapiebelastung und ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil aufweist. Dazu haben wir uns intensiv austauschen können. Sowohl die Polyneuropathie als auch die Lebensqualität werden in einem mit Patisiran vergleichbaren Ausmaß stabilisiert oder können sogar verbessert werden. Schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen treten dagegen unter Vutrisiran signifikant seltener auf, auch schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Prämedikation bzw. der Infusion stehen, werden in einem für den Patienten relevanten Ausmaß reduziert.

Vielen Dank noch einmal für die Möglichkeit, sich hierzu intensiv auszutauschen. Wie bereits gesagt, sind wir aufgrund dieser für die Patientinnen und Patienten bedeutsamen Vorteile der Auffassung, dass der Zusatznutzen im Vergleich versus zVT Patisiran als beträchtlich eingestuft werden kann. – Vielen Dank für die Gelegenheit zu diesem Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nowotsch, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Kliniker, die Fragen beantwortet haben, selbstverständlich auch an die Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens und die Fragesteller. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das zu wägen haben, was in der letzten Stunde besprochen wurde. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen

schönen Resttag. – Der Unterausschuss trifft sich wieder in drei Minuten. Dann machen wir mit Remdesivir weiter.

Schluss der Anhörung: 15:30 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: 2021-B-374 Vutrisiran

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

Vutrisiran

[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

Patisiran (Beschluss vom 22. März 2019)
Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)

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:	
Vutrisiran N.N. Amvuttra®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Amvuttra® 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.
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-374 (Vutrisiran)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen.....	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mBMI	modified body mass index
MD	mean difference
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score—Lower Limbs
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TQOL	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten 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 (hATTR-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), MEDLINE (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 29.10.2021 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 268 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 ³¹	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 ³⁰	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 ²⁹	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 ²⁷	48	44	-	-	-	-	Early	18
Gundapaneni et al., 2018 ²⁸	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 ³²	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 ³¹	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2013 ³⁰	2	1	2	1	6
Suhr et al., 2014 ²⁹	2	1	2	1	6
Keohane et al., 2017 ²⁷	2	1	2	1	6
Gundapaneni et al., 2018 ²⁸	2	1	2	1	6
Coelho et al., 2012 ³²	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
Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)	
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
Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)	
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 euvoelaemia	Ilb, C
Patients at risk for developing systemic ATTR amyloidosis	
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 10 of 12, October 2021) am 29.10.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	amyloidos*:ti,ab,kw
3	amyloid*:ti
4	(transthyretin* OR TTR OR ATTR OR hATTR OR hereditary OR familial OR polyneuropath* OR neuropath*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion

#	Suchfrage
	criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.10.2021

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*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.10.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Condoluci A, Théaudin 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.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-374**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) ist eine autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung, die infolgedessen interdisziplinär und in der Regel an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung behandelt wird. In Deutschland leben etwa 400-500 Patienten mit ATTRv-Amyloidose. Die Versorgung betroffener Familien beinhaltet die Beratung und Überwachung potentieller Anlagenträger.

Empfehlungen zu Therapieoptionen, zu neurologischem Untersuchungsmanagement und -standards in Deutschland und Österreich wurden von einer Expertengruppe in 2020 veröffentlicht (1,2).

Zur Einteilung der Erkrankungsstadien existieren verschiedene international gebräuchliche Klassifikationen. Die Polyneuropathiestadien-abhängige Medikamentenzulassung richtet sich nach der Klassifikation von Coutinho et al. (3).

Der aktuelle Behandlungsstandard bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist eine Transthyretin-stabilisierende oder translationsmodifizierende medikamentöse Therapie mit den entsprechenden zugelassenen Medikamenten (s.u.). Eine allgemeingültige Empfehlung zur First-line Therapie liegt nicht vor. Stattdessen muss die Wahl der Initialtherapie basierend auf individuellen Nutzen- und Risikoprofilen begründet werden. Verläuft die Behandlung unter Therapie weiterhin progredient, wird empfohlen, das Behandlungskonzept umgehend zu reevaluieren.

Lebertransplantationen, welche über mehr als zwanzig Jahre die einzige verfügbare Therapieoption waren, werden aufgrund ihrer Invasivität seit der Zulassung medikamentöser Therapien nur noch in seltenen Ausnahmefällen durchgeführt.

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p>
<p>Transthyretin-stabilisierende Therapie</p> <p>In dieser Kategorie ist in Deutschland ein Medikament zugelassen. Die Zulassung für den Wirkstoff Tafamidis, der als Stabilisator der Tetramerstruktur des Transthyretinmoleküls wirkt („TTR stabilizer“), liegt seit 2011 vor. Das „small molecule“ Tafamidis Meglumine (Vyndaqel™, Vyndamax™) bindet humanes Plasma-TTR hochselektiv und stabilisiert so den interdimeren Kontakt. Es wird damit die Tetramerdissoziation als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Amyloidogenese verlangsamt (4). Zugelassen ist Tafamidis für Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und für Patienten mit ATTR-Amyloidose (hereditär oder Wildtyp-assoziiert) mit Kardiomyopathie. Es wird einmal tgl. als Tablette p.o. eingenommen.</p> <p>Translationsmodifizierende Therapien</p> <p>Durch die sequenzspezifische Degradierung von Messenger- RNA (mRNA) kann die Translation eines Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen („gene silencing“) etablierte. Für Patienten mit ATTRv-Amyloidose stehen seit Oktober 2018 in Deutschland 2 Substanzen zur Verfügung.</p> <p><i>Patisiran</i></p> <p>Der Wirkmechanismus von Patisiran (Onpattro™) beruht auf dem Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi). Es wurde im August 2018 in der EU zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 nach Coutinho et al. zugelassen (5). Das Medikament wird 1-mal alle 3 Wochen über eine i.v. Infusion appliziert. Eine antiallergische Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol und eine kombinierte H1/H2-Rezeptor-Blockade sind bei jeder Gabe Standard.</p> <p><i>Inotersen</i></p> <p>Inotersen (Tegsedi™) ist eine kurzkettige, synthetische Nukleinsäure (Antisense-Oligonukleotid). In Europa ist Inotersen seit Oktober 2018 zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho et al. zugelassen (6). Es wird 1-mal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Prämedikation. Unter Therapie mit Inotersen ist ein regelmäßiges Monitoring der Thrombozytenzahl sowie der Nierenfunktion notwendig.</p> <p>Konkrete Daten über die Versorgungspraxis in Deutschland liegen den Autoren nicht vor.</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2</p>
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Im Polyneuropathiestadium 1 sind alle 3 o.g. Medikamente, im Stadium 2 nur Patisiran und Inotersen zugelassen. Vergleichsuntersuchungen, sogenannte „Head-to-head-Studien“ liegen für die o.g. Präparate nicht vor, sodass sich die Auswahl des Ersttherapiekonzeptes individuell und an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jedes einzelnen Patienten orientieren sollte (7).</p> <p>Zudem sollten aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Medikamente patientenindividuelle Argumente in die Entscheidungsfindung eingezogen werden.</p> <p>Zeigt sich die Polyneuropathie eines Patienten unter einer Therapie progredient, sollte nicht gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere ein nächstes Stadium erreicht, sondern frühzeitig eine Therapieumstellung vorgenommen werden (1,2).</p>
<p><i>Literatur</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dohrn MF et al., J Neurol. 2021 Oct;268(10):3610-3625 2. Schilling M et al., DGNeurologie 2020, 3(5):369–383 3. Coutinho P et al., Amyloid and Amyloidosis 1980, S 88–98 4. Coelho T et al., Neurology 2012, 79(8):785–792 5. Adams D et al., N Engl JMed 2018, 379(1):11–21 6. Benson MD et al., N Engl JMed 2018, 379(1):22–31 7. Garcia-Pavia et al., Eur J Heart Fail 2021, 23(4):512-526