

Vutrisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-114

Version: 1.0

Stand: 12.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1495

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.10.2022

Interne Projektnummer

A22-114

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Tobias Effertz
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz

Schlagwörter

Vutrisiran, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung, NCT03759379

Keywords

Vutrisiran, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment, NCT03759379

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vutrisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.10.2022 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hat angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis.....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.19
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.25
I 4.3 Ergebnisse	I.27
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.33
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.34
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.34
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.36
I 6 Literatur.....	I.39
I Anhang A Suchstrategien.....	I.41
I Anhang B Ergebnisse zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache.....	I.42
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.43
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.48

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran	I.5
Tabelle 3: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran.....	I.10
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.26
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.28
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.30
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vutrisiran vs. Patisiran	I.35
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.....	I.37
Tabelle 16: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38
Tabelle 17: Ergebnisse (Hospitalisierung, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.42
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.44
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran.....	I.45
Tabelle 20: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.46
Tabelle 21: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran	I.47

I Abkürzungsverzeichnis

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

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vutrisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden 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.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran

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

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie HELIOS-A herangezogen.

Die Studie HELIOS-A ist eine offene, derzeit laufende RCT mit mehreren Studienphasen. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit hATTR-Amyloidose

eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studienbeginn einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130, einem Polyneuropathy Disability (PND) Wert \leq IIIb und einen Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 60 % aufweisen. Eine erfolgte oder innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase anstehende Lebertransplantation war ein Ausschlusskriterium. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation durfte zu Studienbeginn nicht $>$ II sein.

164 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 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. Diese Studienphase bildet den Vergleich von der zu bewertenden Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben diese Studienphase bereits beendet oder haben die Studie abgebrochen.

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Die Ergebnisse aller Endpunkte haben ein hohes Verzerrungspotential. Für die Endpunkte zur Morbidität ergibt sich dies aus dem offenen Studiendesign. Für alle Endpunkte zu UEs, einschließlich der Mortalität, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der per relativen Risiken (RRs) geschätzten Effekte aus den im Studiendesign vorgesehenen unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. Zudem ist in den vorliegenden Endpunkten zu UEs ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

Ergebnisse

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Symptomatik (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy [Norfolk QoL-DN])

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

Symptomatik (10-Meter-Gehtest [10-MWT])

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs)

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

Abbruch wegen UEs

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

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt.

Spezifische UEs

Für das spezifische UE Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.

Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) sowie Herzinsuffizienz (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran positive Effekte in den Endpunkten zu SUEs und schweren UEs.

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

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

Tabelle 3: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden 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.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran

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

Der pU benennt Patisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vutrisiran (Stand zum 19.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Vutrisiran (letzte Suche am 19.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vutrisiran (letzte Suche am 19.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vutrisiran (letzte Suche am 19.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vutrisiran (letzte Suche am 02.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
HELIOS-A	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.

b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

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

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

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

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

164 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 3:1 einer 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 jeweiligen Fachinformationen [7,8]. Diese Studienphase bildet den Vergleich von der zu bewertenden

Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben diese Studienphase bereits beendet oder haben die Studie abgebrochen.

In die Extensionsphase der Studie gehen 118 Patientinnen und Patienten aus dem Vutrisiran-Arm und 38 Patientinnen und Patienten aus dem Patisiran-Arm ein. Mit der Protokollanpassung vom 14.02.2022 wurde die Extensionsphase von 18 Monaten auf 42 Monate verlängert. Die erste Gabe von Vutrisiran in der Extensionsphase erfolgt für Patientinnen und Patienten, die bereits zuvor Vutrisiran erhalten hatten, nach etwa 3 Monaten. Für die Patientinnen und Patienten, die zuvor Patisiran erhalten hatten, erfolgt die erste Gabe von Vutrisiran im Rahmen der Extensionsphase etwa 4 Wochen nach Beendigung der 18-monatigen Behandlungsphase mit Patisiran. Die Extensionsphase sowie die sich anschließende 1-jährige Beobachtungsphase der Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem stellt die in der Extensionsphase erfolgte Behandlung mit Vutrisiran (insbesondere das von der Fachinformation abweichende Dosierschema 50 mg Vutrisiran alle 6 Monate) keine sich aus Therapiestandards ergebende Folgetherapie der Patientinnen und Patienten nach der 18-monatigen Behandlungsphase dar [7-9].

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

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

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

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des modified Neurologic Impairment Score +7 (mNIS+7) des Vutrisiran-Arms der Studie HELIOS-A im Vergleich zum Placeboarm der Studie APOLLO [10]. Die Studie APOLLO ist eine RCT, in der Erwachsene mit hATTR-Amyloidose und einem PND Wert \leq IIIb über einen Zeitraum von 18 Monaten mit Patisiran oder Placebo behandelt wurden. Weitere Endpunkte der Studie HELIOS-A waren Morbidität und Nebenwirkungen.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum Vergleich des Vutrisiran-Arms mit dem Patisiran-Arm der Studie HELIOS-A vor und zieht diese Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens

heran. Die Ergebnisse des Vergleichs von Vutrisiran gegenüber Placebo stellt er ergänzend dar. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Vergleich der Studienarme Vutrisiran und Patisiran der Studie HELIOS-A für die Bewertung herangezogen. Der Vergleich von Vutrisiran mit Placebo ist hingegen nicht relevant, da die Gabe von Placebo nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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

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

Studie	Vutrisiran	Patisiran
Charakteristikum	N^a = 122	N^a = 42
Kategorie		
HELIOS-A		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	58 (11)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	36 / 64
Abstammung, n (%)		
weiß	86 (71)	29 (69)
asiatisch	21 (17)	8 (19)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (3)	4 (10)
2 oder mehr Angaben	1 (1)	0 (0)
andere	10 (8)	1 (2)
Region, n (%)		
Nordamerika	27 (22)	8 (19)
Westeuropa	42 (34)	20 (48)
Rest der Welt	53 (43)	14 (33)
NIS ^b , n (%)		
< 50	78 (64)	27 (64)
≥ 50–< 100	39 (32)	13 (31)
≥ 100	5 (4)	2 (5)
FAP-Stadium, n (%)		
1	84 (69)	31 (74)
2	38 (31)	11 (26)
PND-Wert, n (%)		
I	44 (36)	15 (36)
II	50 (41)	17 (41)
IIIa	16 (13)	7 (17)
IIIb	12 (10)	3 (7)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median (Min; Max)	1,9 (0,0; 15,3)	2,4 (0,1; 12,5)
Genotyp, n (%)		
V30M	54 (44)	20 (48)
Andere Mutationen	68 (56)	22 (52)
KPS, n (%)		
60	17 (14)	5 (12)
70–80	73 (60)	27 (64)
90–100	32 (26)	10 (24)

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

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

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

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

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

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

Norfolk QoL-DN

Der in der Studie HELIOS-A verwendete Fragebogen Norfolk QOL-DN besteht aus 35 Fragen, die sich auf die Domänen physische Funktion / große Nervenfasern (15 Fragen), Alltagsaktivitäten (5 Fragen), Symptome (8 Fragen), kleine Nervenfasern (4 Fragen) und autonome Funktionen (3 Fragen) verteilen. Die Antworten der Patientinnen und Patienten auf einzelne Fragen werden in Punkte überführt und daraus ein Gesamtwert gebildet, wobei eine geringere Punktezahl eine geringere Symptomatik bedeutet. Der Gesamtwert des Norfolk QoL-DN kann Werte von -4 bis 136 erreichen. Der verwendete Fragebogen ist in der vorliegenden Indikation validiert und ein geeignetes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Aktivitäten des täglichen Lebens [11-13]. Der pU ordnet den Fragebogen

Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die psychische und soziale Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden durch den Norfolk QOL-DN jedoch nicht abgebildet [14]. Er wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet.

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

10-MWT

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

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

EQ-5D-5L VAS

Der pU legt neben der Auswertung zu stetigen Daten eine Analyse zu binären Daten vor, in der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte als Responder gewertet wurden. Obwohl hier ein geeignetes Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vorliegt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung zu stetigen Daten herangezogen. Bei der hATTR-Amyloidose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Die alleinige Betrachtung von Responderanalysen zur Verbesserung wäre daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht sachgerecht.

Vorgehen des pU bei Auswertungen zu stetigen Daten

Es waren lediglich 3 Erhebungszeitpunkte während der 18-monatigen Behandlungsphase geplant und haben stattgefunden (Studienbeginn, Monat 9 und Monat 18). Der pU wählt als Auswertung zu stetigen Daten ein Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM). Es wird davon ausgegangen, dass alle erhobenen Daten zur Parameterschätzung verwendet wurden. Der pU gibt einen Unterschied von Studienbeginn zum Zeitpunkt Monat 18 an.

Weitere vom pU vorgelegte Endpunkte zur Morbidität

Hospitalisierungen

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

mNIS+7 und NIS

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

FAP und PND-Wert

Der pU legt Auswertungen zur Änderung des FAP-Stadiums und des PND-Wertes vor. FAP-Stadium (Stadium 0: asymptomatisch; Stadium 1: ohne Hilfsmittel gehfähig, Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert; Stadium 2: mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen, Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik; Stadium 3: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit, generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik in allen Gliedmaßen) und PND-Wert (I: sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität; II: Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen; IIIa: Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich; IIIb: Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich; IV: Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit) werden von der Ärztin oder dem Arzt bewertet und sollen die Mobilität der Patientinnen und Patienten abbilden.

FAP-Stadium und PND-Wert wurden am Tag der Visite zu Studienbeginn, Monat 9 und Monat 18 von der Ärztin oder dem Arzt erfasst. Ein Wechsel in ein niedrigeres FAP-Stadium bzw. in einen niedrigeren PND-Wert wurde als Verbesserung gewertet, ein Wechsel in ein höheres FAP-Stadium bzw. in einen höheren PND-Wert als Verschlechterung und ein gleichbleibendes FAP-Stadium bzw. ein gleichbleibender PND-Wert als Stabilisierung. Dabei liegen für die Auswertungen zum PND-Wert keine Angaben dazu vor, ob die Werte IIIa und IIIb separat gewertet wurden. 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 insbesondere bei den niedrigen FAP-Stadien und PND-Werten eine Unsicherheit, ob die Beurteilung der Mobilität durch die Ärztin oder den Arzt bei der Visite die Mobilität der Patientin oder des Patienten im Alltag hinreichend sicher widerspiegelt. Mit dem Norfolk QoL-DN liegen Auswertungen eines Fragebogens vor, der Morbidität in dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfassender und patientenberichtet abbildet.

Rasch-Built Overall Disability Score (R-ODS)

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.

Nebenwirkungen

In die vorgelegten Auswertungen zu den kontinuierlich erhobenen Endpunkten (Nebenwirkungen, Gesamtmortalität und Hospitalisierungen) gingen Ereignisse bis zum Ende der 18-monatigen Behandlungsphase zuzüglich der Zeit bis zur ersten Gabe von Vutrisiran in der Extensionsphase ein. 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

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

die Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Vergleich zu der Analyse ohne Ausschluss dieser PTs. Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik der Grunderkrankung hATTR-Amyloidose [9] bleibt unklar, inwieweit die aufgetretenen Ereignisse Nebenwirkungen oder die Progression oder Symptomatik der Grunderkrankung abbilden. Dies wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Schwere UEs

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

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

Diese Definition entspricht wörtlich der übergreifenden Definition der National Cancer Institut (NCI) Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grade [15]. Dabei deckt die im Studienprotokoll vorliegende Definition eines schweren UEs die NCI CTCAE-Grade 3, 4, und 5 ab. In der Case Report Form (CRF) der Studie war jedoch die Definition der Schweregrade nicht erneut aufgeführt. 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. Die Ergebnisse für schwere UEs sind des Weiteren zwar im Hinblick auf die statistische Signifikanz konsistent mit den Ergebnissen für SUEs, zeigen jedoch ein deutlich abweichendes Ausmaß (siehe Abschnitt I 4.3). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu schweren UEs herangezogen, das Ausmaß wird jedoch als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurde in der Studie HELIOS-A als UE dokumentiert (PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“). 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“ nur im Vergleichsarm 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 [16]). So ist es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral bzw. subkutan und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Dieses Vorgehen wurde jedoch in der vorliegenden Studie HELIOS-A nicht gewählt. Ereignisse, die dem UE Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde lagen, wurden in der Studie HELIOS-A im CRF dokumentiert, gingen jedoch nicht in die Auswertungen zu UEs ein. Eine Bewertung des Schweregrads dieser Ereignisse war auch nicht vorgesehen. Diese Ereignisse (z. B. Rückenschmerzen) fehlen somit in den Auswertungen zu UEs. Für die übergeordneten UE Endpunkte (z. B. SUEs) hat das keine relevanten Auswirkungen, da es keinen Unterschied macht ob eine Patientin oder ein Patient mit dem Ereignis Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion oder mit einem zugrundeliegenden Ereignis in die Auswertung eingeht. Die häufigsten Ereignisse waren Rückenschmerzen (3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis), Kopfschmerzen, Pruritus, Flush und Hypotonie (jeweils 2 Patientinnen und Patienten mit Ereignis). Die insgesamt 21 unterschiedlichen PTs verteilen sich auf 9 unterschiedliche Systemorganklassen (SOCs). In der vorliegenden Datenkonstellation wird daher auch der Einfluss der nicht berücksichtigten Ereignisse auf die Auswertungen auf SOC und PT-Ebene als vernachlässigbar eingeschätzt.

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

Der pU ordnet das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zu, ohne dies zu begründen. Es wurde nicht geprüft ob weitere PTs nicht dem primären SOC zugeordnet wurden.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Norfolk QoL-DN)	Symptomatik (10-MWT)	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUES	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE ^a)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	Herzinsuffizienz (SMQ enger Umfang, SUE)
HELIOS-A	N	H ^b	H ^c	H ^c	H ^c	– ^d	H ^{b,e}	H ^{b,c,e,f}	H ^{b,c,e}	– ^g	H ^{b,c,e,f}	H ^{b,e}	H ^{b,e}
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Beobachtung +84 Tage und +24 Tage nach letzter Dosis im Interventions- bzw. Kontrollarm, also sich systematisch zwischen den Armen unterscheidende Beobachtungsdauer mit potentiell informativem Grund.</p> <p>c. fehlende Verblindung bei subjektiven Endpunkten bzw. subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>e. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>f. Bei einer fehlenden Angabe zum Schweregrad wurde das Ereignis als schwer imputiert.</p> <p>g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>10-MWT:10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NCI: National Cancer Institute; N: niedrig; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

Zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor, deren Verzerrungspotential hätte beurteilt werden müssen. Die Ergebnisse aller anderen Endpunkte haben ein hohes Verzerrungspotential.

Für die patientenberichteten Endpunkte, den 10-MWT sowie Abbruch wegen UEs folgt das aus dem offenen Studiendesign. Dies gilt auch für die übergeordneten und spezifischen

Endpunkte zu schweren UEs, die in dieser Studie nicht nach detaillierten UE-spezifischen sondern lediglich nach den übergeordneten CTCAE-Kriterien definiert waren.

Todesfälle wurde im Rahmen der UEs erhoben. Für alle Endpunkte zu UEs, einschließlich der Mortalität, ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der per RRs geschätzten Effekte aus den im Studiendesign vorgesehenen unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen. Zudem ist in den vorliegenden Endpunkten zu UEs ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

I 4.3 Ergebnisse

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

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

Studie	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
HELIOS-A					
Mortalität^b					
Gesamt mortalität	122	2 (1,6)	42	3 (7,1)	0,23 [0,04; 1,33] ^c ; 0,078
Nebenwirkungen^{b, d}					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	122	119 (97,5)	42	41 (97,6)	entfällt
SUEs ^e	122	32 (26,2)	42	18 (42,9)	0,61 [0,39; 0,97] 0,045
schwere UEs ^{e, f}	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
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^g				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schweres UE ^{f, h})	122	1 (0,8)	42	3 (7,1)	0,12 [0,01; 1,07] 0,031 ⁱ
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
<p>a. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>b. 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</p> <p>c. Effekt und KI: eigene Berechnung</p> <p>d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>e. Ereignisse, deren PT den Begriff „Amyloid“ oder „Progression“ enthalten, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>f. Schwere UEs sind operationalisiert als schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend; Einschränkung der Selbstversorgung im alltäglichen Leben (z. B. Baden, An- und Ausziehen, Nahrungsaufnahme, Toilettengang, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig); oder lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; oder Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Definition entspricht im Wortlaut den Kriterien nach NCI CTCAE-Grad ≥ 3.</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran		Patisiran		Vutrisiran vs. Patisiran RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>h. Enthaltene PTs sind „Sturz“, „Knöchelfraktur“ und „Fraktur des Fußes“. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>i. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
HELIOS-A							
Morbidity							
Symptomatik							
Norfolk QoL-DN Gesamtwert ^d	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]
Alltags- aktivitäten	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 ^e	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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ^f							
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn basieren auf 120 bis 122 Personen im Interventionsarm und 41 bis 42 Personen im Kontrollarm</p> <p>b. aus der MMRM-Auswertung</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Visite, Genotyp, Alter bei Krankheitsbeginn und den NIS zu Baseline (< 50 vs. ≥ 50) als kategorielle Faktoren, Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn zum Zeitpunkt 18 Monate.</p> <p>d. Niedrigere Werte bedeuten geringe Symptomatik (Skalenspannweite -4 bis 136). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100). Positive Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>f. Der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt I 4.1)</p>							

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran			Patisiran			Vutrisiran vs. Patisiran LS MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 LS MW ^b (SE)	
10-MWT: 10-Meter-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIS: Neuropathy Impairment Score; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidity

Symptomatik (Norfolk QoL-DN)

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

Symptomatik (10-MWT)

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Für das spezifische UE Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.

Für die spezifischen UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) sowie Herzinsuffizienz (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vutrisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

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

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

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

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

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran vs. Patisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,6 % vs. 7,1 % RR 0,23 [0,04; 1,33] p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (Norfolk QoL-DN ^c)	0,9 vs. 3,6 LS MD: -2,7 [-9,2; 3,7] p = 0,401	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (10-MWT [m/s])	-0,03 vs. -0,07 LS MD: 0,04 [-0,06; 0,14] p = 0,441	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS ^d)	-0,5 vs. -5,3 LS MD: 4,8 [-0,3; 9,9] p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben ^e		
Nebenwirkungen^f		
SUEs	26,2 % vs. 42,9 % RR: 0,61 [0,39; 0,97] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schwere UEs	15,6 % vs. 38,1 % RR: 0,41 [0,23; 0,72] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UEs	2,5 % vs. 7,1 % RR: 0,34 [0,07; 1,64] p = 0,174	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Auswertung nicht geeignet ^g	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs)	0,8 % vs. 7,1 % RR: 0,12 [0,01; 1,07] p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran vs. Patisiran Ereignisanteil (%) bzw. LS MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	7,4 % vs. 19,0 % RR: 0,39 [0,16; 0,94] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Herzinsuffizienz (SUE)	3,3 % vs. 11,9 % RR: 0,28 [0,08; 0,98] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Niedrigere Werte bedeuten geringere Symptomatik (Skalenspannweite -4 bis 136). Negative Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100). Positive Effekte (Vutrisiran vs. Patisiran) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Endpunkt nicht erhoben; der pU ordnet das Instrument Norfolk QoL-DN der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>f. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>g. Die vom pU vorgelegte Auswertung ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet, schwerwiegende Infusionsreaktionen werden jedoch in der Gesamtrate SUE berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>10-MWT: 10-Meter-Gehtest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NCI: National Cancer Institute; Norfolk QoL-DN: Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 16: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis); study HELIOS-A; CLINICAL STUDY REPORT 2, MONTH 18 ANALYSIS FOR ALN-TTRSC02-002 (VUTRISIRAN) [unveröffentlicht]. 2022.
3. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002098-23.
4. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03759379>.
5. CMIC. HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194846>.
6. Adams D, Tournev IL, Taylor MS et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2022; 1-9. <https://dx.doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>.
7. Alnylam Germany. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2022 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Alnylam Germany. Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie* 2020; 3(5): 369-383.
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379(1): 11-21. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>.

11. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(3): 497-508.
<https://dx.doi.org/10.1089/dia.2005.7.497>.
12. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL et al. German-translated Norfolk quality of life (QOL-DN) identifies the same factors as the English version of the tool and discriminates different levels of neuropathy severity. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6): 1075-1086.
<https://dx.doi.org/10.1177/193229680800200616>.
13. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19(2): 104-114. <https://dx.doi.org/10.1111/jns5.12059>.
14. Smith SC, Lamping DL, Maclaine GD. Measuring health-related quality of life in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(3): 261-270.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.11.013>.
15. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 5.0 [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2022]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Vutrisiran

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Vutrisiran OR ALN-TTRSC02

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Vutrisiran* OR ALN-TTRSC02 OR ALNTRTRSC02 OR (ALN TTRSC02)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
Vutrisiran OR ALN-TTRSC02 OR ALNTRTRSC02 OR ALN TTRSC02

I Anhang B Ergebnisse zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache

In der folgenden Tabelle wird das Ergebnis zur Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache ergänzend dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Hospitalisierung, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vutrisiran		Patisiran		Vutrisiran vs. Patisiran RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
HELIOS-A					
Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache ^b	122	31 (25,4)	42	17 (40,5)	0,63 [0,39; 1,01] 0,067
<p>a. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17])</p> <p>b. 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</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
SOC^b		
PT^b		
HELIOS-A		
Gesamtrate UEs	119 (97,5)	41 (97,6)
Herzerkrankungen	37 (30,3)	10 (23,8)
Augenerkrankungen	35 (28,7)	10 (23,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (40,2)	19 (45,2)
Abdominalschmerz	11 (9,0)	1 (2,4)
Diarrhö	17 (13,9)	7 (16,7)
Übelkeit	12 (9,8)	4 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (39,3)	13 (31,0)
Ödem peripher	16 (13,1)	4 (9,5)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (2,5)	10 (23,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c	0 (0)	10 (23,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (54,9)	25 (59,5)
Harnwegsinfektion	16 (13,1)	8 (19,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54 (44,3)	16 (38,1)
Sturz	22 (18,0)	6 (14,3)
Untersuchungen	25 (20,5)	9 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (12,3)	6 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (45,9)	17 (40,5)
Arthralgie	13 (10,7)	4 (9,5)
Schmerz in einer Extremität	18 (14,8)	3 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (44,3)	16 (38,1)
Schwindelgefühl	13 (10,7)	0 (0)
Kopfschmerzen	11 (9,0)	5 (11,9)
Synkope	12 (9,8)	1 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (16,4)	4 (9,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (13,9)	9 (21,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (9,8)	1 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (23,8)	7 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (32,0)	12 (28,6)
Gefäßerkrankungen	18 (14,8)	9 (21,4)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
SOC^b		
PT^b		
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; 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; Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vutrisiran N = 122	Patisiran N = 42
SOC^b		
PT^b		
HELIOS-A		
Gesamtrate SUEs	32 (26,2)	18 (42,9)
Herzerkrankungen	11 (9,0)	6 (14,3)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	3 (7,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c	0 (0)	3 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (7,4)	8 (19,0)
Zellulitis an der Infusionsstelle	0 (0)	3 (7,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind; 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; Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ wurde vom pU nicht dem primären SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sondern dem SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

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

Tabelle 21: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Patisiran

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

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Amyloidose erfahren ist. Die Behandlung sollte so früh wie möglich im Krankheitsverlauf begonnen werden, um ein zunehmendes Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Amvuttra beträgt 25 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal alle drei Monate.

Bei Patienten, die Amvuttra erhalten, wird zu einer Ergänzung mit Vitamin A in einer Dosis von ungefähr 2.500 IE bis 3.000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) geraten.

Die Entscheidung, die Behandlung bei den Patienten fortzusetzen, deren Erkrankung zu einer Polyneuropathie des Stadiums 3 fortgeschritten ist, sollte nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der Gesamt-Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte Amvuttra so bald wie möglich verabreicht werden. Die 3-monatliche Dosierung sollte ab der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > 1 x ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vutrisiran wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] ≥ 30 bis < 90 mL/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vutrisiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Amvuttra ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Amvuttra muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur zur Einmalanwendung bestimmt.

Die Lösung ist einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. Sie darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt ist oder Partikel enthält.

Wenn die Fertigspritze gekühlt gelagert wurde, sollte sie vor der Anwendung etwa 30 Minuten lang im Umkarton Raumtemperatur annehmen.

- Die subkutane Injektion ist an einer der folgenden Stellen zu verabreichen: Abdomen, Oberschenkel oder Oberarme. Amvuttra darf nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Bereiche injiziert werden.*
- Bei Injektion in die Bauchdecke ist der Bereich um den Bauchnabel zu meiden.*

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin A-Mangel

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

Patienten, die Amvuttra erhalten, sollten Vitamin A in einer Dosierung von ungefähr 2.500 IE bis 3.000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) erhalten, um das potenzielle Risiko okulärer Symptome aufgrund eines Vitamin A-Mangels zu senken. Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome entwickelt, die auf einen Vitamin A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhaut-verdickung oder -perforation.

In den ersten 60 Tagen der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Verbindung stehen. Vor der Einleitung einer Therapie mit Amvuttra muss daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt schwanger zu werden, sollten Amvuttra und Vitamin A-Ergänzung abgesetzt, und die Vitamin A-Spiegel im Serum überwacht werden; sie sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als zwölf Monate lang vermindert sein.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte Amvuttra abgesetzt werden. Es kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, ob eine Vitamin A-Ergänzung im ersten Trimenon einer ungeplanten Schwangerschaft fort- oder abzusetzen ist. Wenn die Vitamin A-Ergänzung fortgesetzt wird, sollte die tägliche Dosis 3.000 IE pro Tag nicht überschreiten, da es für die Anwendung höherer Dosen keine Daten gibt. Im zweiten und dritten Trimenon sollte die Ergänzung mit 2.500 IE bis 3.000 IE Vitamin A wieder aufgenommen werden, wenn sich der Vitamin A-Spiegel im Serum noch nicht normalisiert hat, da im dritten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin A-Mangel besteht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin A-Ergänzung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiter Amvuttra erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Amvuttra ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Vitamin A-Ergänzung auf einen Wert über 3.000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Retinolkonzentrationen im Plasma korrigiert; eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Amvuttra reduziert den Vitamin A-Spiegel im Serum. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin A-Spiegel können mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor der Einleitung der Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Amvuttra und die Vitamin A-Ergänzung abgesetzt und die Vitamin A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als zwölf Monate lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Amvuttra bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions-toxizität vor. Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin A-Spiegels und des Spiegels des thyreotropen Hormons (TSH) erfolgen. Der Fötus muss engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vutrisiran in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Vutrisiran beim Tier in die Milch übergeht.

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

Fertilität

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

Weitere Informationen

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.11
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(h)ATTR-Amyloidose	(hereditäre) Transthyretin-Amyloidose
FAP	Familial Amyloidotic Polyneuropathy (familiäre Amyloid-Polyneuropathie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UE	unerwünschtes Ereignis

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf wird vom pU nachvollziehbar dargestellt. Dem pU zufolge besteht ein großer therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und sichere krankheitsmodifizierende Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit zeigt, gleichzeitig aber die Limitationen adressiert, die sich aus der intravenösen Anwendung von Patisiran mit einem 3-wöchigen Dosierungsintervall ergeben (regelmäßige zeitintensive Arztbesuche und Notwendigkeit einer Prämedikation zur Minimierung infusionsbedingter Reaktionen).

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Für die Herleitung der Zielpopulation folgt der pU überwiegend dem Vorgehen zur Zielpopulationsherleitung des G-BA im Rahmen der Beschlussfassung zu den Orphan Drugs Präparaten Inotersen und Patisiran für das selbe Anwendungsgebiet [2,3]. In diesen wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer Routinedatenanalyse der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt insgesamt in 3 Schritten, welche in nachfolgender Tabelle 1 dargestellt sind:

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) in der GKV-Population im Jahr 2017	673
2	Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 in der GKV-Population im Jahr 2016 (75% Polyneuropathie unter hATTR-Neuropathien und 70% Stadien 1 und 2)	350
3	Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) und Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 in der GKV-Population im Jahr 2020	360

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Ausgangspunkt Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017

Nach einleitender Darstellung der Befundlage zu der mit hoher Unsicherheit behafteten Prävalenz und Inzidenz der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in der Literatur verweist der pU auf die tragenden Gründe zu den Beschlüssen des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu den Präparaten Patisiran und Inotersen aus dem Jahr 2019 [2-5], bei welchen mittels einer Routinedatenanalyse des GKV-Spitzenverbandes die Prävalenz der Erkrankung abgeschätzt wurde. Hierzu wurde die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten ermittelt, die mindestens eine gesicherte stationäre oder ambulante Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufwiesen.

Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten größtenteils an einer hATTR-Amyloidose erkrankt sind. Diese Analyse ermittelt 673 Patientinnen und Patienten in der GKV mit der ICD10-Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose).

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

Der G-BA nutzt in einem 2. Schritt eine Studie von Hund et al. (2018) [6], die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose aus Behandlungszentren in Deutschland und Österreich auswertet, zur näheren Eingrenzung der Zielpopulation. Zunächst wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Transthyretin-Mutation (TTR-Mutation) und Polyneuropathien auf 75 % der ermittelten 673 Patientinnen und Patienten (= 505 Patientinnen und Patienten) geschätzt. Davon entfallen weitere 70 % der verbliebenen Patientinnen und Patienten laut Studie auf die Polyneuropathiestadien 1 und 2. Hieraus ergibt sich eine Gesamtzahl von ca. 353 Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Der pU gibt daran anknüpfend eine Anzahl von ca. 350 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017 an.

Schritt 3: Aktualisierung der GKV-Zielpopulation durch den pU

Die aus dem Jahr 2017 stammende Zahl von 673 GKV-Versicherten mit einem ICD-10-Diagnosecode E85.1 wird vom pU durch Multiplikation mit einer Verhältniszahl der aktuellen zur damaligen Versichertenanzahl in der GKV auf den aktuelleren Stand des Jahres 2020 angepasst. Das Verhältnis der 73 274 131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 zu den GKV-Versicherten im Jahr 2017 ergibt einen Faktor von ca. 1,014 [7,8]. Ausgehend von 350 Patientinnen und Patienten in Schritt 2 errechnet der pU eine Anzahl von gerundet ca. 360 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Vutrisiran.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Grundsätzlich ist es nachvollziehbar, dass der pU für die Ermittlung der Zielpopulation auf das Vorgehen des G-BA bei Präparaten im gleichen Anwendungsgebiet verweist. Dieses kann methodisch und rechnerisch nachvollzogen werden.

Zu Schritt 1: Ausgangspunkt Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017

Der G-BA führt in seinen tragenden Gründen zu den Beschlüssen zu Inotersen und Patisiran [2,3] aus, dass die herangezogene Routinedatenanalyse des Jahres 2017 mit Unsicherheiten behaftet ist. Denkbare Gründe für diese Unsicherheiten sind ein möglicher, wenn auch unwahrscheinlicher Einschluss minderjähriger Patientinnen und Patienten in den Diagnosen sowie die Absicherung der Diagnosestellung durch entsprechende Diagnosecodierungen in mindestens 2 unterschiedlichen Quartalen. Auch wäre eine anteilige Zurechnung weiterer Diagnosen aus der Diagnosekategorie E85 für die Zielpopulation denkbar (etwa durch anteilige Zurechnung der Diagnose E85.2 (heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet)).

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

Bei den vom G-BA genutzten Anteilswerte aus der Publikation von Hund et al. (2018) [2,3,6] ist unklar, ob diese noch aktuell sind.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU, sich auf die Zielpopulationsermittlungsprozedur des G-BA zu beziehen, nachvollziehbar. Die Anzahl die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist jedoch, wie sowohl vom G-BA als auch vom pU explizit erwähnt, mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus ist vor dem Hintergrund eines zugrunde liegenden Datenstandes aus dem Jahr 2017 auch im Abgleich mit vorherigen Verfahren im ähnlichen Anwendungsgebiet [9] darauf hinzuweisen, dass u. a. aufgrund der neuen Therapieoptionen in den letzten Jahren und der damit verbundenen Bekanntheit im klinischen Alltag die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auch höher liegen könnte. Einen Hinweis hierauf gibt beispielsweise auch eine aktuellen Studie von Skrahina et al. 2021 [10], welche mittels

genetischer Analyse bei Patientinnen und Patienten u. a. mit Polyneuropathie die Anzahl TTR-positiver Personen bestimmt. Deswegen ist eine Aktualisierung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neuropathischer heredofamiliärer Amyloidose dringend erforderlich.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung wesentlich von der Entwicklung des Bevölkerungsstandes in Deutschland sowie der Diagnoseprävalenz abhängt. Da eine wesentliche Veränderung der Gesamtbevölkerung nicht zu erwarten sei, aber insgesamt Unsicherheiten bezüglich der Angaben zur Diagnoseprävalenz bestünden, könne, so der pU, keine valide Aussage darüber getroffen werden, ob und wie sich in den kommenden 5 Jahren die Prävalenz der hATTR-Amyloidose verändere.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

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

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

II 2.1 Behandlungsdauer

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

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Vutrisiran und Tafamidis erfolgt laut Fachinformation alters- und gewichtsunabhängig. Der Verbrauch von Patisiran richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten [11]. Vutrisiran wird mit einer empfohlenen Dosis von 25 mg alle 3 Monate mittels subkutaner Injektion verabreicht. Der pU errechnet hier einen jährlichen Verbrauch von 4 Packungen bzw. 100 mg. Für die gewichtsabhängige Dosierung von Patisiran errechnet der pU auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [12] einen jährlichen Verbrauch von 401,94 mg Patisiran bzw. 52,2 Durchstechflaschen à 10 mg. Für Tafamidis berechnet der pU einen jährlichen Verbrauch von 7300 mg bzw. 365 Weichkapseln mit je 20 mg. Dies entspricht 12,17 Packungen. Der vom pU errechnete Verbrauch sowie das Vorgehen zur Berechnung des Verbrauchs ist für Vutrisiran und die beiden Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vutrisiran geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen die Angaben des pU dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Kosten für die Zusatzmedikation bei Patisiran an. Dies sind eine erforderliche Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent), einem H1-Blocker (Diphenhydramin

50 mg oder Äquivalent) und einem H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent) als intravenöse Applikationen sowie die orale Gabe von Paracetamol (500 mg). Dies stimmt mit der Fachinformation [11] überein.

Das intravenöse Kortikosteroid mit 5 mg Wirkstärke wird vom pU mit 3,03 € pro Anwendung (1,52 € pro Ampulle) angesetzt. Paracetamol wird mit 0,07 € pro Anwendung angegeben. Der H1-Blocker liegt laut pU bei 0,17 € pro Anwendung. Für den H1-Blocker gibt der pU eine orale Darreichungsform an. Der H2-Blocker wird vom pU mit 3,52 € pro Anwendung angesetzt. Das in der Fachinformation angegebene Arzneimittel Ranitidin ist aktuell – Lauer-Taxe Stand 01.12.2022 – nicht verkehrsfähig. Der pU gibt Cimetidin an. Damit können die vom pU angesetzten Kosten für die Prämedikation zu Patisiran überwiegend nachvollzogen werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

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.

Für Patrisiran ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 435 430,54 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 435 312,50 € und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch begleitende Prämedikation in Höhe von 118,05 €. Für Patisiran fallen weiterhin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß GOP für die Verabreichung einer Infusion an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Tafamidis errechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 150 077,78 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten. Weitere zusätzliche GKV-Leistungen werden nicht berechnet.

Insgesamt sind die Angaben auf Grundlage der kontinuierlichen Behandlungsdauer plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Vutrisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	502 764,12	0	0	502 764,12	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß GOP für eine Infusion werden vom pU nicht veranschlagt.
Patisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	435 312,50	118,05	0	435 430,54	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß GOP für eine Infusion werden vom pU nicht veranschlagt.
Tafamidis	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie des Stadiums 1	150 077,78	0	0	150 077,78	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund des abgeleiteten therapeutischen Bedarfs Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von hATTR-Patienten darstellt. Derzeit ließe sich jedoch keine valide Abschätzung der Versorgungsanteile abgeben.

II 3 Literatur

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

1. Alnylam Netherlands. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen [online]. 2019 [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran [online]. 2019 [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen [online]. 2019 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran [online]. 2019 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf.
6. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. Aktuelle Neurologie 2018; 45(08): 605-616.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.

8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2022]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a20-101_tafamidis_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Skrahina V, Grittner U, Beetz C et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. *Ann Med* 2021; 53(1): 1787-1796. <https://dx.doi.org/10.1080/07853890.2021.1988696>.

11. Alnylam Netherlands. Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.

12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.