

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.