

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 Patisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) 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 Patisiran

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 Vutrisiran^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 Patisiran 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 ausschließlich Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz, da Vutrisiran eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie HELIOS-A herangezogen.

Bei der Studie HELIOS-A handelt es sich um die zulassungsbegründende Studie zu Vutrisiran, welche Vutrisiran mit Patisiran vergleicht. Der pU hat diese Studie bereits im Verfahren zu Vutrisiran vorgelegt. Im Zuge dieses Verfahrens wurde die Studie bereits durch das IQWiG in der Dossierbewertung A22-114 und dem dazugehörigen Addendum A23-12 bewertet.

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 1:3 einer Behandlung mit Patisiran oder Vutrisiran randomisiert zugeteilt. Die Behandlung erfolgte 18 Monate lang mit Patisiran intravenös alle 3 Wochen oder Vutrisiran subkutan alle 3 Monate entsprechend der jeweiligen 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.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der mittels Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) und EQ-5D visueller Analogskala (VAS) erhobenen patientenberichteten Endpunkte, der 10-Meter-Gehtest (10-MWT) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) haben ein hohes Verzerrungspotenzial, das aus dem offenen Studiendesign folgt. Dies gilt auch für die Ergebnisse der übergeordneten und spezifischen Endpunkte zu schweren UEs, die in dieser Studie nicht nach detaillierten UE-spezifischen, sondern lediglich nach den übergeordneten Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Kriterien definiert waren.

In den vorliegenden Endpunkten zu UEs ist ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Folglich ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen hoch.

Ergebnisse

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials 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 Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (Norfolk QoL-DN)

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

Gesundheitszustand

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

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

Schwere UEs

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

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 Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Herzinsuffizienz (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Patisiran. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran.

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 Patisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Patisiran im Vergleich zu Vutrisiran ausschließlich negative 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 geringeren Nutzen von Patisiran gegenüber Vutrisiran.

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

Tabelle 3: Patisiran – 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 Vutrisiran ^c	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^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 Patisiran 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 \geq 60 % und einer NYHA Klassifikation \leq II eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS < 60 oder einer NYHA Klassifikation > II übertragen werden können.</p> <p>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.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA basierend auf der zulassungsbegründenden placebokontrollierten Studie APOLLO einen beträchtlichen Zusatznutzen von Patisiran festgestellt.