



(20959) ONPATTRO, Ainylam Switzerland GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

ONPATTRO wurde von Swissmedic per 23. September 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

(gemäss Fachinformation)

ONPATTRO enthält Patisiran, eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (small interfering ribonucleic acid, siRNA), die spezifisch auf eine genetisch konservierte Sequenz in der 3' untranslatierten Region der gesamten mRNA von mutiertem und Wildtyp-Transthyretin (TTR) abzielt. Patisiran ist eine Lipid-Nanopartikel Zubereitung, um die siRNA zu den und in die Hepatozyten zu befördern, welche die primäre Quelle des TTR-Proteins im Kreislauf darstellen. Durch einen natürlichen Prozess, der als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird, bewirkt Patisiran den katalytischen Abbau der TTR-mRNA in der Leber, was zu einer Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt.

Standard of Care

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung mit variabler Penetranz, die durch zahlreiche Mutationen im Transthyretin-(TTR-) Gen verursacht wird. Die hATTR-Amyloidose präsentiert sich bei ca. 50% der Betroffenen mit einer Polyneuropathie („familial amyloid polyneuropathy FAP“), bei 25% mit einer Kardiomyopathie und ca. 25% mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie.

Ursache der autosomal-dominant vererbten hATTR sind Mutationen in TTR-Gen, meistens in Form von Punktmutationen, von denen bis dato über 130 Mutation in der Literatur beschrieben wurden. Die weltweit häufigste und vor allem in den endemischen Regionen vorkommende Mutation ist die Substitution von Valin durch Methionin an der Position 30 des Proteins, in der Literatur weit verbreitet als p.Val30Met beschrieben.

Transthyretin (TTR), das in Leber, Plexus choroideus und Retina synthetisiert wird, bildet ein stabiles Tetramer zum Transport von Thyroxin und des Retinol-bindenden Proteins / Vitamin-A-Komplexes. TTR-Mutationen verursachen eine Instabilität des Tetramers, so dass es in Monomere dissoziiert. Die gefalteten Monomere ändern ihre Konfiguration, bilden Oligomere und letztendlich Amyloidfibrillen, die sich im Gewebe ablagern und so dessen Struktur und Funktion beeinträchtigen. Männer sind in der Regel häufiger betroffen. Zusätzlich werden früh und spät beginnende FAPs beschrieben. Die früh

beginnende Form tritt vor dem 50. Lebensjahr, im Mittel um das 33. Lebensjahr auf, während in nicht-endemischen Regionen die spät beginnende Form dominiert.

Die Prognose hängt von der Mutation und dem Alter bei Krankheitsbeginn ab – so ist z.B. die Prognose der spät beginnenden Val30Met-FAP mit einer mittleren Überlebenszeit von 7 Jahren ungünstiger als die der früh beginnenden.

Neben symptomatischen Therapien wurden zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien entwickelt. Die erste dieser Therapien war die Lebertransplantation, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren.

Nachdem die Bildung von Amyloidablagerungen mit der mutationsbedingten Dissoziation des Transthyretin-Tetramers beginnt, wurden Substanzen entwickelt, die dies verhindern sollen. VYNDALQEL (Tafamidis) ist ein TTR-Stabilisator, jedoch nicht für die Behandlung der hATTR mit Polyneuropathie zugelassen. Eine weitere Behandlungsstrategie ist die Reduktion der Bildung des TTR-Proteins auf RNA-Ebene. Derzeit sind 3 Substanzen zur Behandlung der hATTR zugelassen: TEGSEDI (Inotersen), AMVUTTRA (Vutisiran) und ONPATTRO (Patisiran).

Studienlage

Es liegt eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie und eine offene, einarmige Follow-up-Studie vor.

Studie 1 – (APOLLO-Studie) – Adam D et al, Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis, in: N Engl J Med. 2018 Jul 5; 379(1): 11-21

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie zur Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit von Patisiran (ALN-TTR02) bei Patienten (N=225, Randomisierung im Verhältnis 2:1) mit Transthyretin (TTR) vermittelter Amyloidose. Eine offene, einarmige, Langzeit-Follow-up Verlängerungsstudie (NCT02510261, ALN-TTR02-006) wurde initiiert, um den in die APOLLO-Studie eingeschlossenen Patienten die weitere Behandlung mit Patisiran-LNP (Lipid nanoparticle) zu ermöglichen.

Einschlusskriterien:

- ◆ Alter: 18-85 Jahre
- ◆ Dokumentierte, pathogene TTR Variante
- ◆ Diagnose einer hereditären Transthyretin Amyloidose mit peripherer Neuropathie (mit dokumentierter TTR-Mutation)
- ◆ Neuropathy Impairment Score (NIS) zwischen 5 und 130 (Range: 0-244)
- ◆ Polyneuropathy disability score (PND Score) von IIIb oder tiefer
- ◆ NCS (nerve conduction study): Summe von sural sensory nerve action potential (SNAP), tibial compound muscle action potential (CMAP), ulnar SNAP, ulnar CMAP, und peroneal CMAP \geq 2 Punkte von 10 Punkten
- ◆ Karnofsky Performance Status \geq 60%

Ausschlusskriterien:

- ◆ Lebenserwartung unter 2 Jahren
- ◆ Patienten mit vorangehender Lebertransplantation oder Patienten, welche planen, sich einer Lebertransplantation zu unterziehen
- ◆ Patienten mit einer NYHA Klasse III oder IV
- ◆ Akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 3 Monate
- ◆ Unkontrollierte kardiale Arrhythmie oder instabile Angina
- ◆ Andere bekannte Ursachen für sensomotorischen oder autonomen Neuropathien (z.B. Autoimmunerkrankungen, monoklonale Gammopathien)
- ◆ Primäre Amyloidose oder leptomeningeale Amyloidose
- ◆ Bekannter Typ-I-Diabetes
- ◆ Typ-II-Diabetes mellitus über mehr als 5 Jahre
- ◆ Vitamin-B12-Spiegel unter dem LLN (Lower Limit of Normal)
- ◆ Unbehandelte Schilddrüsenunter- oder überfunktion

- ◆ Teilnahme in einer klinischen Studie mit Antisenseoligonukleotiden
- ◆ Gegenwärtige Einnahme von Tafamidis oder Diflunisal

Stratifizierung nach:

- ◆ NIS (5-49 vs. 50-130)
- ◆ Early onset of disease (Alter < 50 Jahre) bei Vorhandensein der V30M Variante versus alle anderen pathogenen Varianten (einschliesslich late-onset of disease bei Vorhandensein der V30M Variante)
- ◆ Vorgehender Einsatz von Transthyretin Stabilisierern (ja versus nein)

Statistik:

Die EMA schreibt folgendes: *«Additional analyses were requested that were to be performed using a model including the data that were observed after discontinuation of study treatment and otherwise based on placebo-based multiple imputations for all missing or excluded data (i.e. a “jump to reference”, addressing the treatment effect if there is no benefit from treatment after treatment discontinuation; or for patients using alternative treatments). The additional analyses submitted were however not fully in line with what was requested. Instead of a “jump to reference” approach (requested), a “copy reference” approach was used as considered more appropriate by the applicant.»*

Um dem Aspekt der Multiplicity Rechnung zu tragen, wurde für die sekundären Endpunkte ein präspezifiziertes hierarchisches Testen durchgeführt.

Die Analysen für die kardiale Subpopulation sind rein explorativer Natur.

Intervention:

- ◆ Patirisan 0.3mg/kg KG als intravenöse Infusion über rund 80 Minuten alle 3 Wochen, für 18 Monate
- ◆ NaCl 0.9% als intravenöse Infusion über rund 80 Minuten alle 3 Wochen, für 18 Monate

Prämedikation zur Minimierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen:

Am Vorabend vor Applikation:

- Dexamethason oral 8mg (oder Äquivalent)
- Paracetamol oral 500mg (oder Äquivalent)
- H2-Blocker oral (Ranitidin 150mg, Famotidin 20mg oder anderer äquivalenter H2-Blocker)
- H1-Blocker: 10mg Cetirizin oral (oder Hydroxyzine 25mg, Fexofenadine oder äquivalenter H1-Blocker, wenn der Patient Cetirizine nicht toleriert)

Vorgängig zu jeder Applikation (mindestens 60 Min. vor Infusion)

- Dexamethason i.v. 20mg (oder Äquivalent)
- Paracetamol oral 500mg (oder Äquivalent)
- H2-Blocker i.v. (Ranitidin 150mg, Famotidin 20mg oder anderer äquivalenter H2-Blocker)
- H1-Blocker i.v.: Diphenhydramine 50mg (oder anderer äquivalenter H1-Blocker)
 - Wenn die i.v.-Gabe nicht toleriert wird ersatzweise Hydroxyzine oder Fexofenadine 25mg per os oder Cetirizin 10mg per os.

Trotz Prämedikation haben rund 20% der Patienten infusionsbedingte Reaktionen.

Nach 18 Monaten hatten die Patienten die Möglichkeit, in die Verlängerungsstudie eingeschlossen zu werden. Im Rahmen der Verlängerungsstudie konnten Patienten Patisiran bis zu 5 Jahren erhalten.

Die mittlere Dauer der Behandlung betrug für den Patisiran-Arm in der APOLLO-Studie 17.7 Monate.

Baseline-Charakteristika:

38% der Patienten in der Patisiran-Gruppe und 52% in der Placebo-Gruppe hatten eine V30M-Mutation. Die anderen Patienten hatten 1 von 38 bekannten pathogenen Varianten. Rund 10% der Patienten hatten eine early-onset-V30M-Mutation. 126 Patienten wurden in die prädefinierte kardiale Subpopulation eingeschlossen, wobei ein höherer Anteil in der Patisiran-Gruppe war (61% verglichen mit 47% in der Placebo-Gruppe). 93% der Patienten in der Patisiran-Gruppe beendeten die Studie verglichen zu 71% in der Placebo-Gruppe. Rund 3/4 der Patienten waren männlich und die Anzahl Jahre seit Diagnosestellung betrug rund 2.5 Jahre. Rund 32-35% der Patienten waren vorbehandelt mit Tafamidis und rund 18-21% der Patienten waren mit Diflunisal vorbehandelt (53% der Patienten hatten vorgängig entweder Tafamidis und/ oder Diflunisal). Der mittlere NIS-Score war 59.

Je rund die Hälfte der Patienten hatten NYHA I und NYHA II. Überschlagsmässig gesagt befanden sich je rund die Hälfte der Patienten im FAP¹-Stadium I (preserved walking, sensory disturbances) und FAP-Stadium II (impaired walking with need for a stick or crutches). Das mediane Alter lag bei 62-63 Jahren. Ein höherer Anteil an Patienten im Patisiran-Arm hatte einen non-V30M-Genotyp (62.2% versus 48.1%).

Primärer Endpunkt:

Composite Score

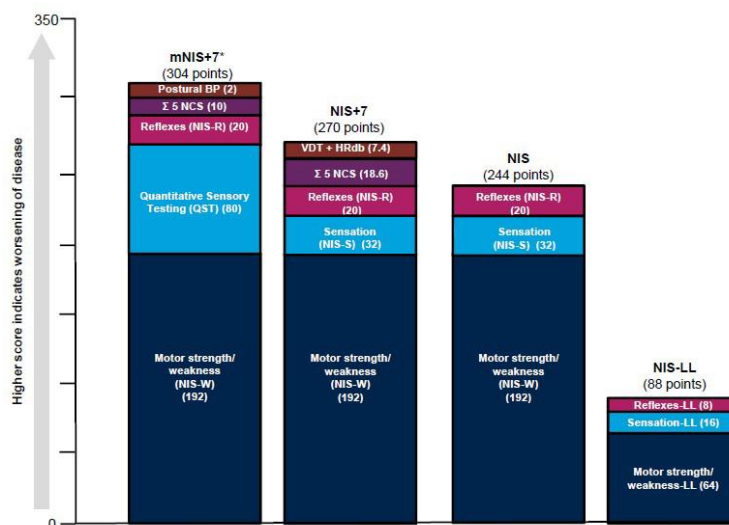
Differenz in der Veränderung von **mNIS+7**² (eine Kombination von NIS zur Beurteilung der Neuropathie (weakness and reflexes) und **+7** zur Funktionsbeurteilung von kleineren und grösseren Nervenfasern; basierend auf einer neurologischen Untersuchung) zwischen Patisiran und Placebo zum Zeitpunkt 18 Monate nach Therapiebeginn im Vergleich zu Baseline.

mNIS+7: beim modified Neuropathy Impairment Score +7 handelt es sich um einen multidimensionalen kombinierten Score zur Beurteilung der sensomotorischen und autonomen Polyneuropathie mit einem Range von 0-304.³ Vgl. Anhang 1.

- ➔ Zwei Assessments wurden bei jedem Besuch (Visit) vorgenommen. Für jede Komponente, die zum Score beitrug, wurde der Mittelwert der zwei Assessments gebildet.

Es gibt eine schwache (loose) Korrelation zwischen mNIS+7 Scores und klinischer Funktion; die Mehrheit der Patienten mit Score ≥ 100 sind auf Gehhilfen angewiesen. Geringe Veränderungen können zwar mit dem mNIS+7 erfasst werden, welche aber offensichtlich nicht klinisch relevant sind (Aussage im FDA-Review). Deshalb sei es wichtig, dass die Resultate der mNIS+7-Analyse in Verbindung mit den Resultaten der Norfolk-Quality of Life-Diabetic Neuropathy Scale (Norfolk-QoL-DN)-Analysen angeschaut werden. Beim mNIS+7 Score handelt es sich um einen formal nicht validierten Endpunkt.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Komponenten der verschiedenen Skalen neurologischer Beeinträchtigung:



Sekundäre Endpunkte:

Norfolk QoL-DN (erfasst 35 Items via Patientenberichte zur wahrgenommenen Einschränkung bezüglich Körperfunktionen, Neuropathie der grossen Fasern, Alltagsaktivität, neuropathischen Symptomen und autonomer Dysfunktion, -4 – 136 Punkte → erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Lebensqualität), NIW-W (motor strength), R-ODS (Disability).

Pharmakodynamik:

Die mediane Reduktion der Serum Transthyretin-Spiegel in Monat 18 betrug 81% (Range: - 38 bis

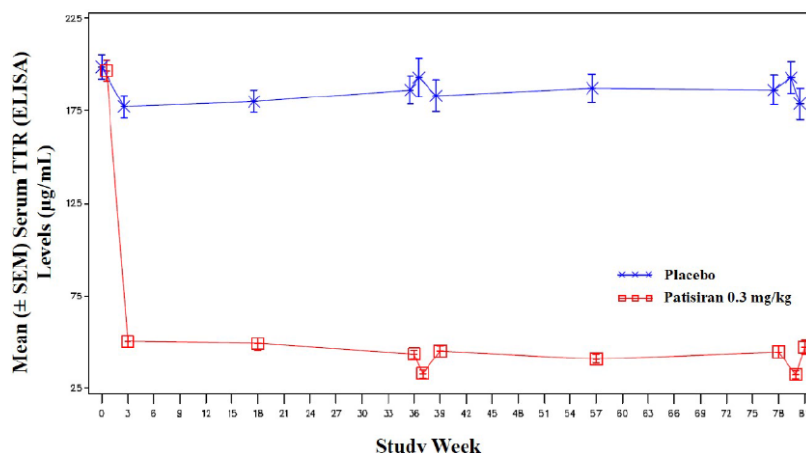
¹ FAP: familial amyloidotic polyneuropathy

² Der **mNIS+7** besteht aus **5 Domänen**, die jeweils eine unterschiedliche Gewichtung aufweisen: NIS-Weakness (max. 192 Punkte; erfasst Beeinträchtigungen der Muskelkraft in den unteren und oberen Extremitäten sowie in der von kranialen Nerven versorgten Muskulatur), NIS-Reflexes (max. 20 Punkte), Quantitative Sensory Testing (QST, max. 80 Punkte; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (max. 10 Punkte, misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck (max. 2 Punkte). Der Wert des mNIS+7 kann 0 bis 304 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten. Die Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Domänen ist nicht ausreichend dargelegt (Aussage G-BA).

³ Die EMA beurteilt 2 Punkte als «the minimum clinically important difference» in mNIS+7

95).

Figure 1: Average (\pm SEM) Reduction of Serum TTR Protein Levels over Time Between Patisiran- and Placebo-Treated Patients in Study 004



Source: Study ALN-TTR02-004; Module 5.3.5.1; section 14 Tables, Figures and Graphs; Figure 14.2.3.1

The OCP review notes that the applicant evaluated the effect of an every-4-week dosing regimen of patisiran on serum TTR protein reduction in a Phase 2 study. Such dosing resulted in only 63% suppression of serum TTR protein levels, which led the applicant to select an every-3-week regimen for Study 004.

Resultate:

<p>Design APOLLO Studie</p> <p>Hypothese: Superiority über Placebo</p>	<p>A Phase 3 multicenter, double-blind, randomized, stratified, placebo controlled study of patisiran in subjects with a diagnosis of FAP (Familial Amyloidotic Polyneuropathy) with documented TTR mutation, with symptomatic polyneuropathy defined as Impairment Score (NIS) ≥ 10 [Differenz zur Publikation!] and ≤ 130, PND score of $\leq 3b$ and a Karnofsky performance status of $\geq 60\%$. Patients with New York Heart Association heart failure classification > 2 were excluded. Consented eligible patients will be randomized to receive either patisiran or placebo in a 2:1 ratio. Patients will have baseline efficacy assessments and efficacy assessments at 9 and 18 months.</p>	
<p>Endpunkt-Definitionen</p> <p>Alle Endpunkte wurden zu den Zeitpunkten 0 (baseline), 9 und 18 Monaten evaluiert, mit Ausnahme von mBMI (zu baseline, und bei Woche 12, 27, 51, 66 und 78)</p>	<p>Primary endpoint mNIS+7 (modified neuropathy Impairment Score +7)</p>	<p>Compare change from baseline to month 18 between treatment arms in the modified Neuropathy impairment score +7 (mNIS+7) (0-304 Punkte)</p>
	<p>Secondary endpoint Norfolk QoL-DN (Score on the Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire)</p>	<p>Compare change from Baseline to Month 18 between treatment arms in the Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) questionnaire total score (- 4 to 136 Punkte)</p>

	<p>Secondary endpoint NIS-W (NIS-weakness, motor strength)</p>	<p>Compare change from Baseline to Month 18 between treatment arms in the NIS-W (Neuropathy Impairment Score-Weakness Score) (range: 0 -192 Punkte). Less neurologic impairment = Lower score</p>	
	<p>Secondary endpoint R-ODS</p>	<p>Compare change from baseline to Month 18 between treatment arms in the R-ODS (Rasch-Built Overall Disability Scale)(range: 0 - 48). Less disability = Higher score</p>	
	<p>Secondary endpoint Timed 10- meter walk test⁴ (m/sec)</p>	<p>Compare change from Baseline to Month 18 between treatment arms in the Timed 10- meter walk test. Faster/better gait speed = Higher speed.</p>	
	<p>Secondary endpoint mBMI (nutritional status, BMI x Albumin-Spiegel in Gramm pro Liter) ➔ Tiefere Werte bedeuten schlechterer Ernährungszustand</p>	<p>Compare change from Baseline to Month 18 between treatment arms in the modified Body mass index (kg/m² x albumin (g/L)). Better nutritional status = Higher mBMI.</p>	
Database lock	12 September 2017		
Resultate / Analysen			
Beschreibung der Analysen	<p>Primäre Analyse mITT, Monat 18; der primäre Endpunkt war die Veränderung von mNIS+7 von Baseline zu Monat 18 zwischen den Behandlungsarmen</p>		
Deskriptive Statistik und Variabilität der Schätzer	<p>Behandlungsgruppe N (Baseline und mITT)</p>	Patisiran 0.3 mg/kg N=148	Placebo N=77
	<p>mNIS+7 (MMRM, mITT⁵) <i>N contributing data</i> Mean Baseline Score Change from baseline,</p>	<p><i>N=141</i> 80.9 (Range 8-165)</p>	<p><i>N=67</i> 74.6 (Range 11-153.5)</p>

⁴ Geschwindigkeit in m/sec gemessen, in der Patienten eine Strecke von 10 Metern ohne fremde Hilfe zurücklegen können. Der Einsatz von Gehhilfen ist dabei erlaubt.

⁵ mITT: Die modified ITT Population umfasste alle Patienten, welche randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis Patisiran oder Placebo erhielten

	LS mean (SEM) 95% CI	- 6.03 (1.74) - 9.46, -2.60	27.96 (2.60) 22.83, 33.09
	Norfolk QoL-DN⁶ (MMRM, mITT) <i>N contributing data</i> Mean Baseline Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	<i>N=141</i> 59.6 (Range 5-119) - 6.7 (1.77) - 10.2, -3.3	<i>N=65</i> 55 (Range 8- 111) 14.4 (2.73) 9.0, 19.8
	NIS-W⁷ Mean Baseline (±SD) Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	32.7±25.2 0.05 (1.31) - 2.52, 2.63	29.0±23.0 17.93 (1.96) 14.07, 21.79
	R-ODS⁸ Mean Baseline (±SD) Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	29.7±11.5 0.0 (0.59) - 1.1, 1.2	29.8±10.8 - 8.9 (0.88) - 10.7, -7.2
	Tied 10-meter walk Test⁹ (m/sec) Mean Baseline (±SD) Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	0.80±0.40 0.08 (0.02) 0.03, 0.12	0.79±0.32 - 0.24 (0.04) ¹⁰ - 0.31, - 0.16
	mBMI¹¹ Mean Baseline (±SD) Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	969,7±210.5 - 3.7 (9.57) - 22.6, +15.1	989,9±214.2 - 119.4 (14.5) - 148.0, -90.8
Effektschätzer Vergleich <u>Statistik:</u> Mixed Model for repeated measures, sekundäre End- punkte mit hierarchischer Testanlage zur Kontrolle des Typ-1-Fehlers.	mNIS+7 The trial was not designed to demonstrate a statistical improvement in mNIS+7 or Norfolk QoL-DN scores from baseline.	Gruppenver- gleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs pla- cebo
		LS Mean Dif- ference	-33.99
		95% CI of dif- ference	-39.86, -28.1
		P-value	9.262 x 10 ⁻²⁴
	Norfolk QoL-DN The trial was not designed to demonstrate statistical improvement in mNIS+7 or Norfo QoL-DN scores from baseline.	Gruppen- vergleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs pla- cebo
LS Mean Dif- ference	-21.1		

⁶ Der G-BA schreibt hierzu folgendes: *Wie bei den Morbiditätseindpunkten, war auch beim Lebensqualitätsfragebogen Norfolk QoL-DN die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer (62%) als im Patisiran-Arm (91%). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes. Dessen unbenommen, kann aufgrund der Ergebnisse des Norfolk QoL-DN für den Endpunkt Lebensqualität ein Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden, der jedoch in seinem Ausmass nicht quantifizierbar ist.*

⁷ NIS-W: Score on the weakness component of the Neuropathy Impairment Score, Range: 0-192, höhere Score gehen mit höherer Beeinträchtigung einher. Die Anzahl Patienten, welche per Monat 18 beurteilt werden konnten, waren 51 im Placebo-Arm und 137 im Patisiran-Arm.

⁸ Rasch-built Overall Disability Score: Range 0-48, tieferer Score bedeutet höhere Beeinträchtigung, Die Anzahl Patienten, welche per Monat 18 beurteilt werden konnten, waren 54 im Placebo-Arm und 138 im Patisiran-Arm.

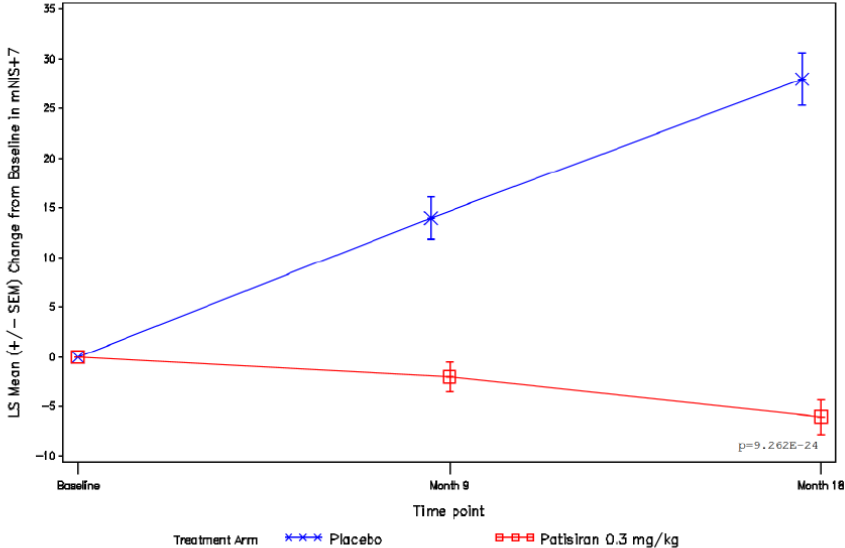
⁹ Ein tieferer Wert bedeutet tiefere Ganggeschwindigkeit. Die Anzahl Patienten, welche per Monat 18 beurteilt werden konnten, waren 55 im Placebo-Arm und 138 im Patisiran-Arm.

¹⁰ Unterschied klinisch relevant

¹¹ mBMI: modified BMI ist der BMI x Albumin-Spiegel in Gramm pro Liter. Die Anzahl Patienten, welche per Monat 18 beurteilt werden konnten, waren 52 im Placebo-Arm und 133 im Patisiran-Arm.

	95% CI of difference	-27.2, -15.0
	P-value	1.103 x 10 ⁻¹⁰
NIS-W	Gruppenvergleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo
	LS Mean Difference	-21.1
	95% CI of difference	-27.2, -15.0
	P-value	1.103 x 10 ⁻¹⁰
R-ODS	Gruppenvergleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo
	LS Mean Difference	9.0
	95% CI of difference	7.0, 10.9
	P-value	4.01 x 10 ⁻¹⁶
Timed 10-meter walk test (m/sec)	Gruppenvergleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo
	LS Mean Difference	0.31
	95% CI of difference	0.23, 0.39
	P-value	1.88 x 10 ⁻¹²
mBMI	Gruppenvergleich	Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo
	LS Mean Difference	115.7
	95% CI of difference	82.4, 149.0
	P-value	8.832 x 10 ⁻¹¹

Figure 10 mNIS +7 change from baseline over time for placebo and patisiran



Abbreviations: LS=least square; mITT=modified intent-to-treat; MMRM=mixed-effect model repeated measures; mNIS + 7=Modified Neurologic Impairment Score + 7; SEM=standard error of the mean

PND-Score zu Baseline

	Patisiran	Placebo
PND-Score zu Baseline	N=148 Patienten mit Ereignis n (%)	N=77 Patienten mit Ereignis n (%)
I	36 (24.3)	20 (26.0)
II	43 (29.1)	23 (29.9)
IIIA	41 (27.7)	22 (28.6)
IIIB	28 (18.9)	11 (14.3)
IV	0	1 (1.3)
	Patisiran	Placebo
PND-Score nach 18 Monaten	N=138 Patienten mit Ereignis n (%)	N=55 Patienten mit Ereignis n (%)
verschlechtert	30 (20.3)	32 (41.6)
unverändert	96 (64.9)	23 (29.9)
verbessert	12 (8.1)	0
fehlend	10 (6.8)	22 (28.6)

Die Veränderung zu Baseline im mNIS+7 war signifikant geringer unter Patisiran-Behandlung als mit Placebo, was einem Nutzen in Bezug auf die Polyneuropathie entspricht. Dieser Effekt zeigt sich nach 9 Monaten. Im Monat 18 hatten 74% der Patienten unter Patisiran-Behandlung eine Erhöhung im mNIS+7 von weniger als 10 Punkte verglichen mit 4% der Patienten unter Placebo. Im Monat 18 hatten 56% unter Patisiran-Therapie eine Verbesserung (tiefere mNIS+7 Score in Monat 18 als bei Baseline) verglichen mit 4% unter Placebothherapie. Die Veränderung zu Baseline im Norfolk QoL-DN war signifikant tiefer unter Patisiran-Behandlung als mit Placebo, was eine Verbesserung der Lebensqualität unter Patisiran anzeigt. In Monat 18 hatten 51% der Patienten unter Patisiran-Behandlung eine Verbesserung im Norfolk QoL-DN-Score verglichen mit 10% unter Placebo. Der längerfristige Nutzen einer Behandlung mit Patisiran ist unbekannt. Die Studie war weder dazu angelegt, einen Überlebens-effekt zu zeigen, noch zeigte sich ein solcher.

Bei der Gesuchsbearbeitung 2019 wurde festgehalten:

Da die Datenlage für Patienten mit schwerer Erkrankung sehr limitiert ist, wäre es nicht adäquat, die Resultate auf fortgeschrittenere Stadien der Erkrankung (nicht mehr gehfähige Patienten) zu übertragen.

Die **FDA** schreibt folgendes:

*„The trial was not designed to demonstrate a statistical improvement in mNIS+7 or Norfolk QoL-DN scores from baseline. However, the fact that the Patisiran-treated group numerically improved from baseline to Month 18 on both endpoints is **remarkably inconsistent with the natural history of the disease over an 18-month duration.**“*

Studie 2 – Adams et al. – Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study (006) – Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):49-59. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Epub 2020 Nov 16.

Mulizenter open-label extensions Study, interim Analyse

Intervention:

Von 218 Patienten, die eine der beiden Hauptstudien mit Patisiran (18-monatige placebokontrollierte Studie [Studie 004] oder 2-jährige offene Studie [Studie 003]) abschlossen, wurden 211 Patienten (25 zuvor mit Patisiran behandelte Patienten aus Studie 003 sowie 49 zuvor mit Placebo und 137 zuvor mit Patisiran behandelte Patienten aus Studie 004) in eine globale offene Verlängerungsstudie (Studie 006) aufgenommen.

Alle Patienten in Studie 006 erhielten 300 Mikrogramm Patisiran pro kg per intravenöser Infusion einmal alle 3 Wochen.

Zum Baseline-Zeitpunkt von Studie 006 hatten in den Gruppen mit vorheriger Patisiran- bzw. Placebo-Behandlung (Studie 004) 42,3% bzw. 28,6% eine Erkrankung im Stadium 1, 51,8% bzw. 55,1% eine Erkrankung im Stadium 2 und 5,8% bzw. 16,3% eine Erkrankung im Stadium 3.

Für 189 (90%) von 211 Patienten (126 [92%] von 137 Patienten aus der APOLLO-Patisirangruppe, 38 [78%] von 49 in der APOLLO-Placebogruppe und 25 [100%] von 25 in der Phase-2-OLE Patisiran-gruppe) lagen 12-Monats-Wirksamkeitsbeurteilungen vor.

Die Patienten erhielten Patisiran im Durchschnitt 20.5 Monate lang (SD 8.0).

Primärer Endpunkt:

Nach Einleitung der Therapie mit Patisiran in Studie 006 wurde bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, ein klinischer Nutzen beobachtet, was anhand stabiler Messwerte der Krankheitsmanifestation gezeigt wurde. Wenngleich diese Patienten eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erreichten, blieben die Messwerte der Krankheitsmanifestation im Vergleich zur zuvor mit Patisiran behandelten Gruppe schlechter, was für die frühzeitige Einleitung der Behandlung mit Patisiran nach Einsetzen der Symptome spricht.

Eine bis einschliesslich zum 3-Jahres-Zeitpunkt fortgesetzte Behandlung mit Patisiran über verschiedene Krankheitsstadien hinweg ergab einen anhaltenden Nutzen.

Auszug: Resultate zur Polyneuropathie (mNIS+7)

Die Verbesserung der Polyneuropathie durch die Patisiran-Behandlung, die sich in einer Senkung des mittleren mNIS+7-Scores im Vergleich zum APOLLO- und Phase-2-OLE-Ausgangswert zeigte, blieb nach 12 Monaten in der Global OLE-Studie erhalten:

mittlere Veränderung für die APOLLO-Patisirangruppe: -4.0, 95% CI -7.7 bis -0.3;

mittlere Veränderung für die Phase-2-OLE-Patisirangruppe: -4.7, -11.9 bis 2.4

Das Fortschreiten der Polyneuropathie, das bei den Patienten in der APOLLO-Placebogruppe beobachtet wurde, konnte durch die Behandlung mit Patisiran in der Global OLE-Studie verlangsamt werden (mittlere Veränderung des mNIS+7 von der Aufnahme in die Global OLE-Studie bis 12 Monate -1.4, 95% CI -6.2 bis 3.5). Der mittlere mNIS+7-Score kehrte jedoch nicht zum APOLLO-Ausgangswert zurück (mittlere Veränderung vom APOLLO-Ausgangswert bis zur Global OLE-Studie nach 12 Monaten +24.0, 95% CI 15.4 bis 32.5).

3 – Oral Presentation – Wixner J. – Patisiran Global Open-Label Extension Study at 36 Months: Effect of Long-Term Treatment on Mortality and Ambulatory Function in Patients with hATTR Amyloidosis with Polyneuropathy – XVIII Meeting of the International Society of Amyloidosis (ISA) 2022

Open-Label Extension Study at 36 Months

Die globale OLE-Studie ist in der Zwischenzeit abgeschlossen, die Resultate stehen jedoch noch nicht zur Verfügung.

- “At Month 36 in the ongoing 5-year Global OLE, treatment with patisiran continued to prevent polyneuropathy progression in the APOLLO-patisiran and Phase 2 OLE patisiran groups
 - Halting of disease progression among APOLLO-placebo patients upon initiation of patisiran in the Global OLE was sustained to Month 36
- Patients who received patisiran treatment earlier, in the APOLLO-patisiran and Phase 2 OLE patisiran groups, experienced greater survival
- The therapeutic benefit of patisiran on ambulatory function, first demonstrated in APOLLO, was sustained and was greatest in groups that initiated patisiran treatment earlier with a lower disease burden”

Sicherheit / Verträglichkeit

Adverse Events, die unter Patisiran häufiger auftraten als unter Placebo waren:

Periphere Oedeme (30% vs. 22%) und infusionsbedingte Reaktionen (19% vs. 9%). Symptome, die auf infusionsbedingten Reaktionen zurückzuführen sind, die bei mindestens 3% der Patienten in einer der beiden Gruppen auftraten, waren Rückenschmerzen, Flushing, Abdominalschmerzen und Nausea.

Trotz Prämedikation haben rund 20% der Patienten infusionsbedingte Reaktionen (IRR). Bei manchen Patienten traten IRRs nach 18 Monaten Behandlung nach wie vor auf, und bei einigen Patienten kamen die IRRs weiterhin häufig vor.

Medizinische Leitlinien

Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management

Alcantara, et. al (2022); Canadian Journal of Neurological Sciences, 49(1), 7-18.

doi:10.1017/cjn.2021.34 schreibt:

Liver Transplant

This historical therapy is no longer considered to be the first-line treatment for hATTR PN. Given the predominant hepatic expression of TTR, liver transplant has been used in the past to replace abnormal hATTR secretion with a donor's wtATTR.

Given significant limitations, liver transplant is no longer considered a first-line therapy for hATTR PN. Some of those limitations include organ availability, high costs, requirement for lifelong immunosuppression, surgical morbidity, and the fact that it usually does not completely prevent amyloid deposition.

TTR Stabilizers

Directly targeting the important step of TTR tetramer destabilization into amyloidogenic monomers has led the way to the development and analysis of TTR tetramer stabilizers. The two best studied TTR stabilizers are **Tafamidis** and **Diflunisal**, both of which bind to the thyroxine binding site of TTR.

RNA-Targeted Therapies (Current Treatment of Choice)

A broader understanding of the field of RNA processing has permitted the exploitation of various mechanisms of pre-mRNA processing and thus the means by which targeted synthetic oligonucleotides could be developed to inhibit TTR production at the RNA level.

Two of these novel agents (**inotersen** and **patisiran**) are currently recommended as the **treatments of choice** for hATTR PN.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegt eine direktvergleichende Studie zu Vutrisiran vor (HELIOS-A), in welcher deskriptiv der Vergleich zwischen Vutrisiran und Patisiran bewertet wurde und non-inferiority von Vutrisiran gegen Patisiran gezeigt werden konnte.

Weitere Head-to-Head-Studien mit Patisiran liegen dem BAG nicht vor.

Dem BAG liegt keine Studie zur sequenziellen oder gleichzeitigen Behandlung von ONPATTRO (Patisiran) mit AMVUTTRA (Vutrisiran) und/oder TEGSEDI (Inotersen) vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Das Kriterium der Wirksamkeit wurde bei der ersten Einreichung als befristet erfüllt erachtet:

«Unter Patisiran verschlechterte sich die im Krankheitsverlauf rasch zunehmende Beeinträchtigung (u.a. der Muskelkraft, polyneuropathische Symptome, autonome Funktionalität) und die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant wesentlich weniger resp. verbesserte sich sogar für Patisiran. Gemäss Publikation von Berk JL (TTR Gene Silencers for Hereditary TTR Amyloidosis: More than ICER recognized, in: J Manag Care Spec Pharm. 2019 Jan; 25(1): 15-16) korreliert der composite score mNIS+7 (primärer Endpunkt der APOLLO Studie) schlecht mit der Bewältigung der Aktivität des täglichen Lebens. Auch korrelieren die 2 Staging Systeme (PND; FAP) den mNIS+7 nur gering mit der Fähigkeit des Patienten zum Laufen mit oder ohne Gehhilfe.

Keine Aussagen können darüber getroffen werden, ob Patisiran das Leben verlängert. Die Datenlage zum Einfluss auf die kardialen Beschwerden ist begrenzt, da die entsprechenden Analysen explorativer Natur waren. Langzeitdaten und Daten zum Gesamtüberleben sind ausstehend.»

Eine bis einschliesslich zum 3-Jahres-Zeitpunkt fortgesetzte Behandlung mit Patisiran über verschiedene Krankheitsstadien hinweg ergab Hinweise für einen anhaltenden Nutzen. Die Verlängerungsstudie über 12 Monate (Studie 006) lässt keine Aussagen zu, ob Patisiran das Gesamtüberleben positiv beeinflussen kann.

Gemäss der Zulassungsinhaberin wurde die globale OLE-Studie ALN-TTR02-006 am 23. November 2022 abgeschlossen, eine Veröffentlichung der finalen Studienergebnisse stehe noch aus. Die Zulassungsinhaberin werde die Publikation zum finalen Datenschnitt der globalen OLE-Studie, sobald verfügbar, an das BAG weiterleiten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

ONPATTRO wird als Infusionskonzentrat (2mg/ml, 5ml) zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 65kg beträgt die Dosis pro Applikation bei einer Dosierung von 0.3mg/kg KG alle 3 Wochen 19.5mg entsprechend 2 Vials. Bei einem höheren Gewicht, werden 3 Vials für die Herstellung einer Infusionslösung benötigt.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Infusion of ONPATTRO at home may be considered for patients who have tolerated at least 3 infusions well in the clinic. The decision for a patient to receive home infusions should be made after evaluation and recommendation by the treating physician. Home infusions should be performed by a healthcare professional.

FDA (Highlights of prescribing information 8/2018, abgerufen 30.8.23)

ONPATTRO contains a transthyretin-directed small interfering RNA and is indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults. (1)

Patients should receive premedications on the day of ONPATTRO infusion, at least 60 minutes prior to the start of infusion. Monitor patients during the infusion for signs and symptoms of IRRs. If an IRR occurs, consider slowing or interrupting the ONPATTRO infusion and instituting medical management (e.g., corticosteroids or other symptomatic treatment), as clinically indicated.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (Beschlusstext 22.3.19, abgerufen 30.8.23)

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

Ausmass des Zusatznutzens: beträchtlich (trotz hohen Verzerrungspotenziales bei den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität)

Es liegen keine Daten vor für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-stadien III und IV) vor.

In Bezug auf die Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

NICE (HST10, published 14.8.19, abgerufen 10.7.23)

*Patisiran is recommended, within its marketing authorization, as an option for treating hereditary transthyretin amyloidosis in adults with stage 1 and stage 2 polyneuropathy. **It is recommended only if the company provides patisiran according to the commercial arrangement.***

Why the committee made these recommendations

Clinical trial evidence shows that patisiran reduces disability and improves quality of life, by enabling patients to return to work, carry out daily activities, participate in a more active family and social life; and maintain their independence and dignity. There is also evidence suggesting that patisiran may provide long-term benefits by stopping the progression of amyloidosis and potentially reversing it.

Starting and Stopping patisiran treatment (Auszug)

The summary of product characteristics for patisiran does not explicitly discuss when it is appropriate to stop treatment with patisiran. According to clinical experts, the main circumstance in which it might be appropriate to stop treatment is if TTR reduction is not maintained. However, the clinical experts noted that their experience and expectation was that very few people would stop the drug. NHS England stated that treatment should stop when the condition progress to FAP stage 3¹² as per the marketing authorisation.

SMC

Patisiran is accepted for use within NHS Scotland.

Folgende Aussagen finden sich in der Publikation zum Assessment:

The long-term effectiveness of patisiran is currently unknown. [...]

The economic model submitted by the company extrapolates clinical benefit shown in the APOLLO study and predicts a mean survival gain of 4.59 life years. [...]

Patisiran has the potential to halt or slow progression of the disease and in some cases improve symptoms

NCPE (Technical Summary, abgerufen 10.7.23)

The Review Group had concerns relating to the reliability of the clinical effectiveness evidence in the APOLLO trial. First, the benefits of patisiran in patients with non-polyneuropathy related hATTR symptoms have not been established – data from APOLLO does not provide any cardiac efficacy data. Second, no conclusion can be made regarding a potential long-term survival effect of patisiran. Third, it is unclear how generalisable the results from APOLLO are to patients in Ireland being treated for hATTR amyloidosis, when considering the genotypic profile of patients enrolled in the APOLLO trial compared to those who present in clinical practice in Ireland.

HAS (abgerufen 30.8.23)

ASMR 22.1.2020:

III (modéré)

La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas l'amélioration du service médical rendu par ONPATTRO (patisiran) attribué par la Commission dans son avis du 20 mars 2019 qui est une ASMR III dans l'indication de l'AMM.

ASMR 22.7.2019:

Prenant en compte :

- ◆ *la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du patisiran par rapport au placebo, chez des patients ayant une amylose héréditaire à transthyrétine, avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2,*
- ◆ *avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la variation du score mNIS+7, critère de jugement principal portant sur l'invalidité de la neuropathie, avec une amélioration de ce score pour 56 % des patients dans le groupe patisiran contre 4 % dans le groupe placebo, ce qui est considéré comme cliniquement pertinent,*
- ◆ *l'impact favorable du patisiran démontré sur la qualité de vie via l'autoquestionnaire NORFOLK-QoL-DN, utilisé comme critère de jugement secondaire hiérarchisé,*
- ◆ *le profil de tolérance considéré comme acceptable à court terme,*
- ◆ *le besoin médical très partiellement couvert dans la polyneuropathie de stade I, et le besoin médical non couvert dans la polyneuropathie de stade II,*

*la Commission considère qu'ONPATTRO apporte **une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)** dans la stratégie thérapeutique de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.*

Place dans la stratégie thérapeutique:

Compte tenu :

- ◆ *de son efficacité démontrée sur une échelle d'invalidité de la polyneuropathie avec stabilisation ou amélioration de celle-ci à 18 mois,*

¹² FAP: familial amyloidotic polyneuropathy, FAP stage 3: Wheelchair-bound or bedridden; severe sensory and motor neuropathy of all limbs (entspricht PND Score IV (PND: Polyneuropathy disability))

- ◆ de son efficacité démontrée sur la qualité de vie,
- ◆ de son profil de tolérance acceptable à 18 mois, marqué essentiellement par la survenue de réactions liées à la perfusion,

la spécialité ONPATTRO (patisiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes ayant une polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

La Commission regrette l'absence de donnée robuste étayant l'efficacité d'ONPATTRO sur l'amélioration de la fonction cardiaque et sur une réduction de la morbi-mortalité, alors que ces critères de jugement sont pertinents dans cette maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée.

Par ailleurs, la Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (18 mois), **il persiste une incertitude sur l'efficacité et la tolérance d'ONPATTRO à moyen et long terme**. Des études de suivi, en cours, demandées par l'AMM, pourront permettre de mieux appréhender le profil de tolérance et d'efficacité d'ONPATTRO.

In der Diskussion zur publizierten Mitteilung schreibt die Kommission folgendes:

Pour autant, le choix du critère de jugement principal, à savoir la variation du score mNIS+7 à 18 mois, appelle les remarques suivantes :

- ◆ le score mNIS+7 utilisé correspond au score NIS quantitativement modifié et enrichi d'autres variables, notamment neurophysiologiques ; bien que le score mNIS+7 ait été développé spécifiquement pour la polyneuropathie amyloïde et testé dans quelques études, **seul le score NIS dispose d'une validation scientifique dans l'évaluation clinique des polyneuropathies**; si les données sur la fiabilité du score NIS sont jugées rassurantes par la Commission, la fiabilité des paramètres neurophysiologiques du score mNIS+7 est incertaine, pouvant conduire à une variabilité des mesures. Toutefois ces paramètres neurophysiologiques ne contribuent que modestement à l'échelle mNIS+7, et ont donc un faible impact sur le résultat obtenu.
- ◆ **le seuil de significativité clinique du score mNIS+7, considérant l'addition des sous-scores de poids très variables (échelle des sous-scores allant de 2 points à 192 points), est à ce jour encore mal établi.**
- ◆ le délai d'étude de 18 mois **ne permet pas de connaître le maintien de l'efficacité et la tolérance du patisiran à long terme** dans cette maladie.

Les résultats sur le score mNIS+7 montrent une amélioration globale du score dans le groupe patisiran (passage de 81 à 75 points sur une échelle de 304 points), en regard d'une dégradation dans le groupe placebo (passage de 75 à 101 points). L'observation de l'évolution de chaque composant du mNIS+7 montre que seule la sensibilité est améliorée dans le groupe patisiran, les autres composants, dont la force musculaire et les fonctions autonomes, étant globalement stabilisés.

Le maintien de ces résultats est à confirmer dans des études de suivi. [...]

La Commission regrette que **les critères d'évaluation de la fonction cardiaque** aient été de nature **exploratoire**, considérant leur pertinence clinique dans cette maladie. En conséquence, **l'effet d'ONPATTRO sur l'évolution de la fonction cardiaque est à ce jour mal démontré.**

Enfin, l'impact du patisiran sur le recours à la greffe hépatique et son efficacité sur la mortalité, dans une maladie dont l'espérance de vie est fortement diminuée, n'est pas démontré.

Kanada (CADTH, abgerufen 10.7.23)

The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that patisiran be reimbursed for the treatment of polyneuropathy in adult patients with hATTR amyloidosis only if the following conditions are met.

Conditions for Reimbursement

Initiation Criteria

1. Confirmed genetic diagnosis of hATTR.
2. Patients who have all of the following characteristics:
 - 2.1 are symptomatic with early-stage neuropathy, defined as
 - 2.1.1 polyneuropathy disability [PND] stage I to ≤ IIIB, or
 - 2.1.2 familial amyloidotic polyneuropathy [FAP] stage I or II
 - 2.2 do not exhibit severe heart failure symptoms (defined as New York Heart Association [NYHA] class III or IV)
 - 2.3 have not previously undergone a liver transplant.

3. Patisiran should not be used in combination with other interfering ribonucleic acid drugs or transthyretin stabilizers used to treat hATTR.

Discontinuation Criteria

1. An initial assessment of treatment response should occur nine months after treatment initiation. Thereafter, patients should be assessed at least every six months to determine whether they would benefit from continued treatment with patisiran.
2. Treatment with patisiran should be discontinued for patients who are:
 - 2.1 permanently bedridden and dependent on assistance for basic activities of daily living, or
 - 2.2 receiving end-of-life care.

Prescribing Conditions

1. The patient must be under the care of a specialist with experience in the diagnosis and management of hATTR.

Pricing Conditions

1. Reduction in price.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat kein Expertengutachten vorgelegt.

Medizinischer Bedarf

Derzeit gibt es vier von der Europäischen Kommission zugelassene Therapien für die Behandlung der hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie: ONPATTRO (Patisiran), AMVUTTRA (Vutisiran), TEGSEDI (Inotersen) und VYNDAQEL (Tafamidis).

Patisiran, Vutisiran und Inotersen wirken durch gezielte Beeinflussung der Produktion der TTR-Synthese in der Leber, indem sie auf die Boten-RNA (mRNA) einwirken: Patisiran und Vutisiran durch Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi); und Inotersen durch RNase H-vermittelte Spaltung. Tafamidis wirkt durch Bindung an die Thyroxin-Bindungsstelle auf TTR, um dessen Dissoziation in fehlgefaltete amyloidogenen Monomeren zu reduzieren. VYNDAQEL (Tafamidis) ist in der Schweiz für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie weder zugelassen noch vergütet.

Trotz der verschiedenen verfügbaren Behandlungen gibt es Patienten, die einige der oben genannten Produkte nicht vertragen oder unerwünschte Wirkungen gezeigt haben. Es besteht nach wie vor ein Bedarf an verbesserten Produkten, die an der zugrunde liegenden Physiologie der Krankheit ansetzen (keine Stabilisatoren), eine hohe Wirksamkeit bei der Verbesserung der Neuropathie aufweisen und das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder aufhalten. (EMA EPAR)

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wurde bei der ersten Einreichung als befristet erfüllt erachtet. Neu kann die Therapie ab Erreichen des Polyneuropathie-Stadiums 3 nach Ermessen des Arztes fortgesetzt werden und Heiminfusionen sind nicht länger ausgeschlossen, kontrollierte, randomisierte Studiendaten dazu liegen nicht vor.

Der Platz der Therapie in Bezug auf TEGSEDI ist unbekannt.

Es ist entweder ONPATTRO (Patisiran) oder TEGSEDI (Inotersen) zu vergüten, aber nicht zusammen oder in Sequenz.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2mg/ml 5ml	Fr. 7'951.47	Fr. 8404.45

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2027

„Zur Monotherapie von symptomatischen hATTR-Patienten (PND Score $\geq I$ und $\leq IIIb$ oder FAP >0 und ≤ 2) mit vererbter, pathogener TTR-Mutation (hATTR Amyloidose) und primär polyneuropathischer Manifestation (Polyneuropathie Stadien 1 und 2, NIS zwischen 5 und 130) mit bestätigtem Krankheitsbeginn. Es sind obligat anderweitige Ursachen für eine periphere Neuropathie wie ein Diabetes mellitus oder Vitamin-B12-Mangel abzuklären. Wenn solche vorliegen, muss nachgewiesen werden, dass es trotz adäquater Behandlung der anderweitigen Polyneuropathie-Ursachen zu einer weiteren Progression der Polyneuropathie gekommen ist.

Vor Therapiebeginn:

Bevor die Therapie in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) eingeleitet werden kann, ist der Patient über die Vergütungskriterien (inkl. Therapieabbruchkriterien) schriftlich aufzuklären.

Vor Therapiebeginn muss durch ein Referenzzentrum für Amyloidose eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. Eine Kostengutsprache kann vom Krankenversicherer nur erteilt werden, wenn der/die behandelnde Neurologe/Neurologin (bei erstmaligem Gesuch um Kostenübernahme: Neurologe/Neurologin eines Referenzzentrums, bei nachfolgenden Gesuchen um weiterführende Kostenübernahme: Neurologe/Neurologin eines neuromuskulären Zentrums in Kooperation mit einem Referenzzentrum bzw. Neurologe/Neurologin eines Referenzzentrums) während der Therapie die vergütungsrelevanten Daten im bestehenden Register des Referenzzentrums kontinuierlich erfasst bzw. erfassen lässt und die Erfassung gegenüber dem Vertrauensarzt im Rahmen des Gesuches um Kostenübernahme bestätigt. Auf Anfrage müssen die Daten, gestützt auf welche über eine Therapiefortführung oder einen Therapieabbruch entschieden werden muss, dem Vertrauensarzt zugestellt werden. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten in das bestehende Register gibt, muss dies ausgewiesen werden.

Der Behandlungsbeginn hat in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) zu erfolgen.

Die Therapie der symptomatischen hATTR-Patienten mit Karnofsky Performance Status $\geq 60\%$ mit primär polyneuropathischer Manifestation kann begonnen werden, wenn der NIS ≥ 5 und der PND Score zwischen $\geq I$ und $\leq IIIb$ liegt und der Patient nicht an einer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV leidet und eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren hat.

Therapiefortführung:

Die Fortführung der Therapie kann auch in einem Neuromuskulären Zentrum erfolgen, das sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Zusätzlich kann die Fortführung der Therapie durch geschultes Gesundheitspersonal mit Erfahrung in intravenösen Verabreichungen, welches mit dem Schweizer Amyloidosenetzwerk und mit einem der Referenzzentren kooperiert, erfolgen.

Bei Durchführung einer Heimanwendung durch einen spezifischen Anbieter, werden die Kosten im Zusammenhang mit der Verabreichung von ONPATTRO bei Heimanwendung von Alnylam Switzerland GmbH übernommen. Alnylam Switzerland GmbH informiert die Referenzzentren für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) über den betreffenden Anbieter bei Heimanwendung und die Kostenübernahme seitens Alnylam Switzerland GmbH.

Es sollten mindestens jährliche Evaluationen in einem Referenzzentrum erfolgen.

Patienten, bei denen die Fortführung der Therapie ausserhalb eines Neuromuskulären Zentrum erfolgt, haben 4-mal jährlich einen Kontrolltermin wahrzunehmen in einem Neuromuskulären Zentrum, das sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Diese Kontrolltermine sind durch die Zentren nachweislich zu dokumentieren.

Die Therapie kann fortgeführt werden, wenn nach 1 Jahr ein Ansprechen festgestellt werden konnte und folgende Kriterien erfüllt sind:

- NIS-Zunahme ≤ 10 Punkte
- Keine Zunahme im PND Score.

Bei Langzeitbehandlung kann die Therapie mit ONPATTRO fortgeführt werden unter der Bedingung, dass die NIS-Zunahme ≤ 10 Punkte pro Jahr beträgt und der PND Score nicht mehr als eine Stufe (eine Zunahme von PND IIIa zu PND IIIb entspricht einer Stufe) innerhalb von 12 Monaten angestiegen ist.

Ab Erreichen eines PND Score IV wird die Therapie mit ONPATTRO nicht mehr vergütet.

Alle 6 Monate ist die Krankheitsaktivität und der Therapieeffekt in einem Referenzzentrum oder einem neuromuskulären Zentrum zu evaluieren.

Therapieabbruch

Die Therapie wird nicht mehr vergütet, wenn

- eine Progression unter Therapie mit ONPATTRO auftritt, die mit einer NIS-Zunahme von > 10 Punkten und einer Zunahme im PND Score sowie einer Verschlechterung in mindestens 2 der folgenden Parameter innerhalb von 12 Monaten einhergeht:
 - Composite Score ENMG $> 50\%$ Abnahme pro Jahr der Amplitude im Vergleich zu Baseline (Composite Score motor + sensory), ESC (Sum Score Füsse und Hände) $> 25\%$ Abnahme
 - 6-Minuten-Gehtest (klinisch relevante Verringerung der Gehdistanz)
 - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust
 - Zunahme der gastrointestinalen Beschwerden (z.B. von Konstipation / Diarrhoe $< 2x/Woche$ auf Konstipation / Diarrhoe $> 3x/Woche$ oder von Konstipation / Diarrhoe $> 2x/Woche$ auf Konstipation / Diarrhoe jeden Tag) nach Ausschluss anderer Ursachen
 - Harnwegsprobleme (Zunahme von Harnverhalt bis permanente Harninkontinenz) nach Ausschluss anderer Ursachen
 - Klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (z.B. anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens)
- der Patient eine Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie entwickelt.

hATTR-Patienten mit primär kardiomyopathischer Manifestation und Patienten mit Wildtyp Form (ohne Mutation im TTR-Gen) sind von der Vergütung einer Therapie mit ONPATTRO ausgeschlossen.

Falls eine Therapie mit ONPATTRO oder mit einem anderen Oligonukleotid oder siRNA infolge unzureichender Wirksamkeit (siehe obengenannte Therapieabbruchkriterien) abgebrochen werden musste, werden sämtliche weitere Behandlungsversuche mit ONPATTRO oder mit einem anderen Oligonukleotid oder siRNA nicht mehr erstattet.

Die Zulassungsinhaberin Alnylam Switzerland GmbH erstattet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung ONPATTRO einen festgelegten Betrag des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer den entsprechenden Betrag bekannt, der bezogen auf den Fabrikabgabepreis pro Durchstechflasche zurückerstattet wird. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Darüber hinaus erstattet die ZulassungsinhaberIn dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, den vollen Betrag in Höhe des Fabrikabgabepreises für diejenige Anzahl Durchstechflaschen zurück, die eine festgelegte Anzahl Durchstechflaschen pro Kalenderjahr pro Patient übersteigt.

Sie gibt dem Krankenversicherer den Schwellenwert für die Anzahl Durchstechflaschen pro Patient pro Kalenderjahr bekannt, ab dem die ZulassungsinhaberIn den Fabrikabgabepreis pro Durchstechflasche zurückerstattet. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag (Basis Fabrikabgabepreis) zurückgefordert werden. Die Rückerstattung für die Anzahl Durchstechflaschen, die den Schwellenwert pro Kalenderjahr übersteigen, soll rückwirkend pro Kalenderjahr (mit Stichtatum 31. Dezember) und falls erforderlich pro rata (erstes Therapiejahr, Therapieabbruchjahr) erfolgen“.

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Alnylam Switzerland GmbH den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung ONPATTRO, der von der ZulassungsinhaberIn zurückerstattet wird, sowie den Schwellenwert für die Anzahl Durchstechflaschen pro Patient pro Kalenderjahr, ab welchem der FAP pro zusätzlich (über den Schwellenwert hinausgehende) verabreichter Durchstechflasche von der ZulassungsinhaberIn zurück zu erstatten ist, bekannt geben.
 - Die Alnylam Switzerland GmbH verpflichtet sich, dem BAG die Publikation der globale OLE-Studie ALN-TTR02-006 sobald verfügbar an eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch zuzustellen.
 - Die Aufnahme in die SL erfolgt befristet bis zum 31. Januar 2027. Die Alnylam Switzerland GmbH reicht dem BAG spätestens bis am 31. August 2026, ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen des Arzneimittels zur Aufnahme in die SL erneut beurteilen kann. Ohne rechtzeitige Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird ONPATTRO nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2027.