



## (20959) ONPATTRO, Alnylam Switzerland GmbH

### Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

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

*„ONPATTRO wird zur Behandlung der hereditären Transthyrethin-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:

Patisiran ist ein RNAI-Wirkstoff (siRNA, small interfering RNA), der sequenzspezifisch zum Abbau der TTR mRNA in der Leber führt (Patisiran siRNA bindet an den RNA-induzierten Silencing Complex RISC im Zytoplasma von humanen Hepatozyten, was zur Spaltung der doppelsträngigen siRNA innerhalb des RISC führt. Die Hybridisierung des Einzelstrang-siRNA-RISC mit Ziel-TTR-RNA führt zur katalytischen Spaltung der TTR mRNA). Dadurch wird die Translation von TTR mRNA in TTR Protein (wild-type und mutiert) inhibiert. Letztendlich führt dies zur Reduktion des TTR-Proteins im Serum. Patisiran-LNP<sup>1</sup> variieren in der Grösse von 60-100nm und enthalten 4 Lipid-Komponenten: DLin-MC3-DMA, PEG2000-C-DMG, DSPC und Cholesterol. Diese Lipide schützen den Wirkstoff vor Abbau. Zu den bisherigen Therapiemöglichkeiten vgl. allgemeiner Sachverhalt.

#### 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**

##### Design

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 (kumulativ):

- ◆ Alter: 18-85 Jahre
- ◆ Dokumentierte, pathogene TTR Variante

---

<sup>1</sup> LNP: Lipid-Nanopartikel

- ◆ 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-1-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 Antisense-Oligonukleotiden
- ◆ 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)
- ◆ Vorangehender Einsatz von Transthyretin-Stabilisierern (ja versus nein)

#### Statistik:

Die EMA hält folgendes fest: «*Additional analyses were requested Mat 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 Cetirizin 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 Verlängerungsstudien 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.

#### Baselinecharakteristika

38% der Patienten in der Patisiran-Gruppe und 52% in der Placebo-Gruppe hatten eine V30M-Mutation. Die anderen Patienten hatten 1 von 38 möglichen 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 FAP<sup>2</sup>-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**<sup>3</sup> (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.<sup>4</sup> 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  $\geq 100$  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.

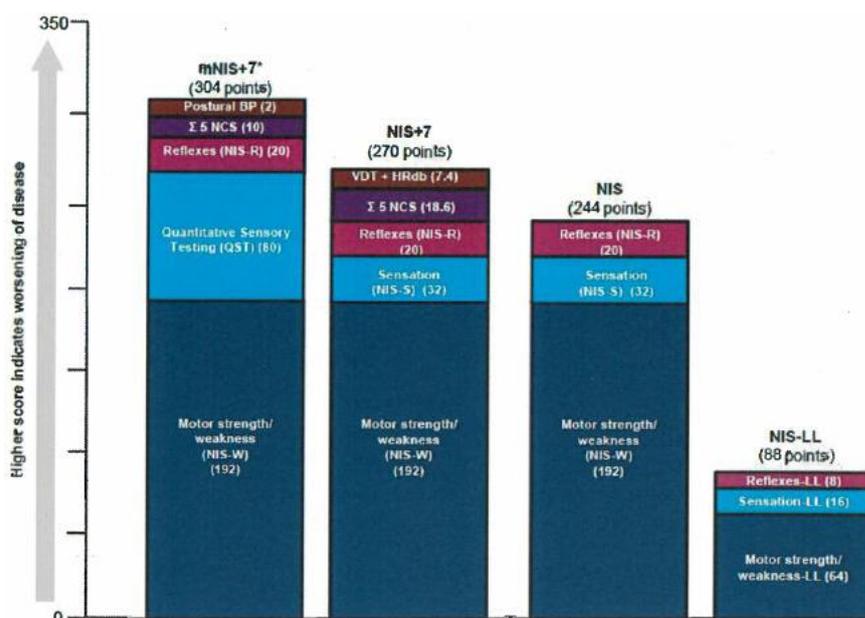
---

<sup>2</sup> FAP, familial amyloidotic polyneuropathy

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> Die EMA beurteilte 2 Punkte als «the minimum clinically important difference» in mNIS+7

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



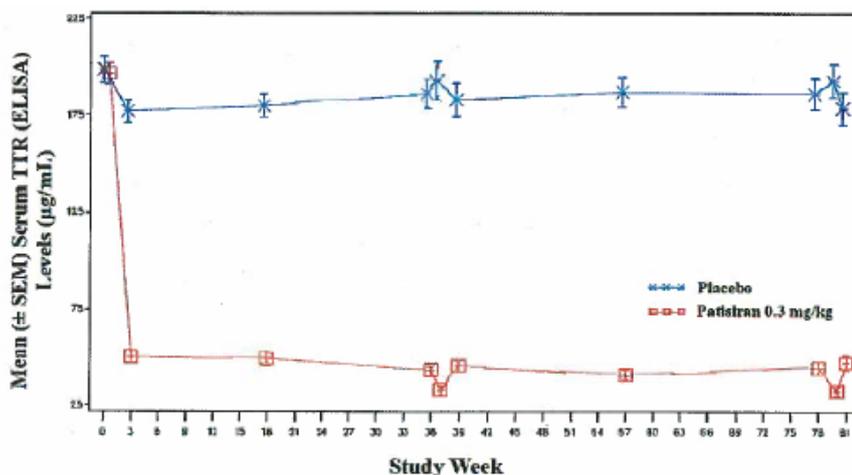
Sekundäre Endpunkte (nicht abschliessend):

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-VV (motor strength), R-ODS (Disability).

Pharmakodynamik:

Die mediane Reduktion der Serum Transthyretin-Spiegel in Monat 18 betrug 81% (Range: - 38 bis 95).

Figure 1: Average (± 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.

Die Resultate im Überblick:

<p><b>Design</b> <b>APOLLO Studie</b></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) <math>\geq 10</math> [Differenz zur Publikation!] and <math>\leq 130</math>, PND score of <math>\leq 3b</math> and a Karnofsky performance status of <math>\geq 60\%</math>. Patients with New York Heart Association heart failure classification <math>&gt;2</math> 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><b>Endpunkt-Definitionen</b></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 <b>mNIS+7</b> (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 <b>Norfolk QoL-DN</b> (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 <b>NIS-W</b> (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 <b>R-ODS</b></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 <b>Timed 10- meter walk test</b> (m/sec) (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.)</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>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/m<sup>2</sup> x albumin (g/L)). Better nutritional status = Higher mBMI.</p>	
<p>Database lock</p>	<p>12 September 2017</p>		
<p><b>Resultate / Analysen</b></p>			
<p>Beschreibung der Analysen</p>	<p><b>Primäre Analyse</b> mITT, Monat 18; der primäre Endpunkt war die Veränderung von mNIS+7 von Baseline zu Monat 18 zwischen den Behandlungsarmen</p>		
<p><b>Deskriptive Statistik</b></p>	<p>Behandlungsgruppe</p>	<p><b>Patisiran 0.3 mg/kg</b></p>	<p><b>Placebo</b></p>

und Variabilität der Schätzer	N (Baseline und mITT)	N=148	N=77
Die modified ITT Population umfasste alle Patienten, welche randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis Patisiran oder Placebo erhielten	<b>mNIS+7</b> (MMRM, mITT) <i>N contributing data</i> Mean Baseline Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	N=141 80.9 (Range 8-165) - 6.03 (1.74) - 9.46, -2.60	N=67 74.6 (Range 11-153.5) 27.96 (2.60) 22.83, 33.09
	<b>Norfolk QoL-DN</b> (MMRM, mITT) <i>N contributing data</i> Mean Baseline Score Change from baseline, LS mean (SEM) 95% CI	N=141 59.6 (Range 5-119) - 6.7 (1.77) - 10.2, -3.3	N=65 55 (Range 8-111) 14.4 (2.73) 9.0, 19.8
	<b>NIS-W</b> 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
	<b>R-ODS</b> 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
	<b>Timed 10-meter walk Test (m/sec)</b> 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) (klinisch Relevant) - 0.31, - 0.16
	<b>mBMI</b> 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 (14.51) - 148.0, -90.8
<b>Effektschätzer Vergleich</b>  <u>Statistik:</u> Mixed Model for repeated measures, sekundäre Endpunkte mit hierarchischer Testanlage zur Kontrolle des Typ-1-Fehlers.	<b>mNIS+7</b>  <i>The trial was not designed to demonstrate a statistical improvement in mNIS+7 or Norfolk QoL-DN scores from baseline.</i>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>
		LS Mean Difference	-33.99
		95% CI of difference	-39.86, -28.13
	P-value	9.262 x 10 <sup>-24</sup>	
	<b>Norfolk QoL-DN</b>  <i>The trial was not designed to demonstrate a statistical improvement in mNIS+7 or Norfolk QoL-DN scores from baseline.</i>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>
		LS Mean Difference	-21.1
95% CI of difference		-27.2, -15.0	
P-value	1.103 x 10 <sup>-10</sup>		

	<b>NIS-W</b>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>
		LS Mean Difference	-21.1
		95% CI of difference	-27.2, -15.0
		P-value	1.103 x 10 <sup>-10</sup>
	<b>R-ODS</b>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>
		LS Mean Difference	9.0
		95% CI of difference	7.0, 10.9
		P-value	4.01 x 10 <sup>-18</sup>
	<b>Timed 10-meter walk test (m/sec)</b>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>
		LS Mean Difference	0.31
		95% CI of difference	0.23, 0.39
		P-value	1.88 x 10 <sup>-12</sup>
<b>mBMI</b>	<b>Gruppenvergleich</b>	<b>Patisiran 0.3 mg/kg vs placebo</b>	
	LS Mean Difference	115.7	
	95% CI of difference	82.4, 149.0	
	P-value	8.832 x 10 <sup>-11</sup>	

Legende:

**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.

**R-ODS 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.

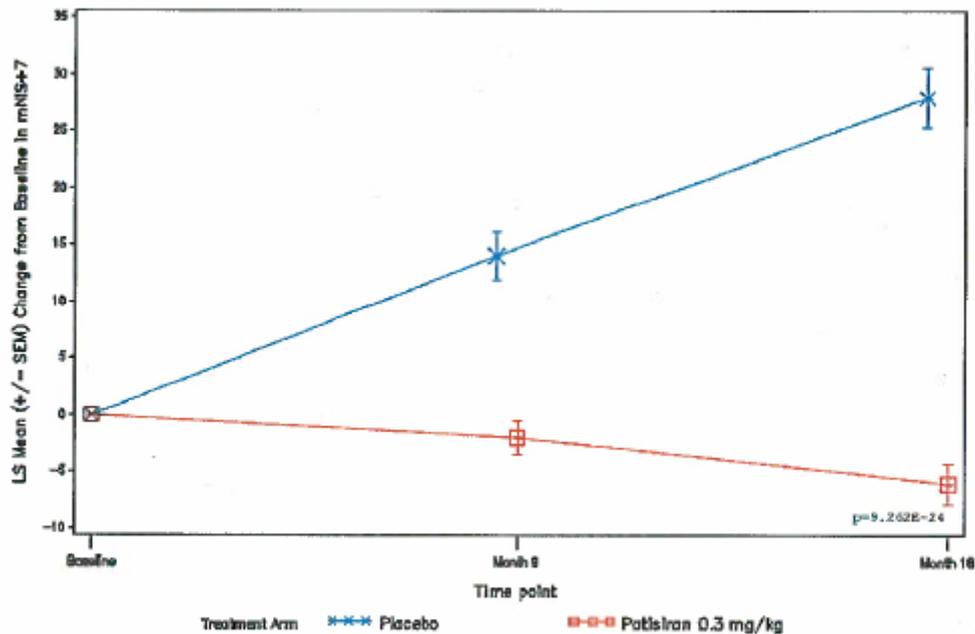
**Timed 10-meter walk test:** Ein tieferer Wert bedeutet tiefere Ganggeschwindigkeit. Die Anzahl Patienten, welche per Monat 18 beurteilt werden konnten, waren 55 im Placebo-Arm und 138 im Patisiran-Arm.

**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.

**Zum Norfolk QoL-DN schreibt der G-BA:**

*Wie bei den Morbiditätsendpunkten, 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.*

**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 Neuropathic Impairment Score + 7; SEM=standard error of the mean

**PND-Score zu Baseline**

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

Die Veränderung zu Baseline im mNIS+7 war signifikant geringer unter Patisiran-Behandlung als unter 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.

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.**”*

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

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

Periphere Ödeme (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.

### **Medizinische Leitlinien**

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die SL hat Patisiran noch keinen Eingang in (nationale) Leitlinien gefunden.

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Direktvergleichende Studien zu in der Schweiz für vorliegende Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffen Diflunisal oder Tafamidis fehlen. Ebenfalls gibt es noch keine direktvergleichenden Studien zum in der Schweiz noch nicht zugelassenen Arzneimittel Tegsedi (Wirkstoff Inotersen, ein Antisense-Oligonukleotide), welches sowohl in Europa als auch in den USA zur Behandlung der Polyneuropathie Stadium 1 und Stadium 2 bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose zugelassen ist.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

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 ATTR Amyloidosis: More than ICER recognized, in: J Manag Care Spec Pharm. 2019 Jan;25(1):15-162 019 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.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist befristet aus folgenden Gründen erfüllt:

### **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.

Auf Rückfrage vonseiten BAG hat die Zulassungsinhaberin mit E-Mail vom 3. September 2019 angegeben, dass von 148 Patienten, die in der APOLLO-Studie im Patisiran-Arm eingeschlossen waren, der Mittelwert der Körpergewichte 67.32 kg betrug, und der Median 65.00 kg betrug (Min 36.2 kg und Max

110.3 kg). Es ist deshalb mit nicht vernachlässigbaren Verwurfsmengen zu rechnen, die zu Mehrbelastungen der OKP führen. Zur Minimierung der Verwurfsmengen ist eine Lösung zu finden (vgl. Wirtschaftlichkeit)

### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Sowohl in Europa als auch in den USA ist ONPATTRO zugelassen mit jeweils folgender Indikation:

Europa: *ONPATTRO is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 neuropathy.*

USA: *ONPATTRO contains a transthyretin-directed small interfering RNA and is indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults.*

### Beurteilung ausländischer Institute

Folgende zitierte Passagen aus den Beurteilungen ausländischer Institute unterstreichen die Sicht des BAG. Die Beurteilungen der einzelnen Institute sind jeweils vollständig publiziert und öffentlich zugänglich:

#### G-BA

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 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.

Anzahl Patienten der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:

Erwachsene Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR): ca. 350 Patienten; Jahrestherapiekosten / Patient: 503'155.29 €.

#### NICE:

##### Recommendation [HST10]

*Patisiran is recommended, within its marketing authorisation, 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. [...]*

*The treatment effect was statistically significant in all components of the mNIS+7 score and all subgroups (see section 4.5). The committee was aware that a 2-point change is considered the minimum clinically important difference (MCID), based on a consensus report from the International Peripheral Nerve Society for the original NIS score. The mean maximum TTR reduction over 18 months was 87.8% in the patisiran group but only 5.7% in the placebo group. During consultation, clinical experts explained that the likelihood of halting or reversing amyloid deposition, and so reducing neuropathy and improving cardiac function, is dependent upon the extent of reduction in TTR. There is no threshold for an effect. The effect of a given reduction will vary from person to person because of differences in turnover and production of TTR. However, the clinical experts' view was that most patients would derive clinically meaningful benefit with a reduction of more than 80%. [...]*

##### Long-term benefits of patisiran

*The committee recalled that APOLLO collected data for up to 18 months and Global OLE was ongoing and collecting efficacy and safety data for up to 5 years. The company presented the interim data cut at 52 weeks, at which time patients had had treatment with patisiran for up to 48 months. [...]*

*Clinical experts advised that the clinical benefits of patisiran seem to be maintained in patients who have been having treatment for 5 years. The committee concluded that there was no long-term clinical evidence available for patisiran, but future benefits could be greater than what was presented to the committee.*

##### Starting and stopping patisiran treatment

*The marketing authorisation for patisiran states that it is indicated for treating hATTR amyloidosis at FAP stages 1 and 2. The clinical experts explained that this reflected the APOLLO trial and means that*

people with no symptoms would not be treated. 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 3** (see table 1) as per the marketing authorisation. The committee concluded that it was only able to appraise patisiran within its marketing authorisation, that is when patisiran treatment is started when the condition is in FAP stages 1 and 2, and stopped when the condition progresses to FAP stage 3.

### 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.

### HAS

ASMR:

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'auto-questionnaire 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 1, 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,
- ◆ 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.*

#### **Medizinischer Bedarf**

Bis anhin gibt es in der Schweiz keine vergütungspflichtige Standardtherapie dieser tödlich verlaufenden, sehr seltenen Erkrankung. Deshalb ist der medizinische Bedarf hoch.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche 10mg, 2mg/ml, 5ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fr. 9'011.19	Fr. 9'482.45

- mit einer Limitierung:  
*„Befristete Limitation bis 30.11.2023:  
Zur Monotherapie von symptomatischen hATTR-Patienten (PND Score  $\geq I$  und  $\leq IIIb$  oder FAP  $> 0$  und  $\geq 2$ ) 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 Kamofsky Performance Status  $\geq 60\%$  mit primär polyneuropathische Manifestation kann begonnen werden, wenn der NIS  $\geq 5$  und der PND Score zwischen  $\geq I$  und  $\geq IIIb$  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. Es sollten mindestens jährliche Evaluationen in einem Referenzzentrum erfolgen.*

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

- NIS-Zunahme 510 Punkte
- Keine Zunahme im PND Score

*Bei Langzeitbehandlung kann die Therapie mit ONPATTRO fortgeführt werden unter der Bedingung, dass die NIS-Zunahme  $\leq 10$  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. Bei Erreichen eines PND Score IV muss die Therapie abgebrochen werden. Alle 6*

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

### **Therapieabbruch**

Die Therapie ist abzubrechen, wenn

- die Erkrankung unter ONPATTRO-Therapie zum Stadium FAP 3 entsprechend PND Score IV (wenn Patienten an den Rollstuhl gebunden sind) fortschreitet,
- 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:
  - o 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
  - o 6-Minuten-Gehtest (klinisch relevante Verringerung der Gehdistanz)
  - o Unbeabsichtigter Gewichtsverlust
  - o 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
  - o Harnwegsprobleme (Zunahme von Harnverhalt bis permanente Harninkontinenz) nach Ausschluss anderer Ursachen
  - o 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.

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:
  - Die Alnylam Switzerland GmbH verpflichtet sich, dem BAG einmal jährlich per Stichtatum 31. Dezember bis zum 30. April des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Neuaufnahmegesuches vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattungen (inklusive Anzahl der Patienten und Höhe der Rückvergütungen, bei welchen die maximale Anzahl Durchstechflaschen pro Patient und Kalenderjahr überschritten wurde) pro Krankenversicherer, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Meldung der Anzahl getätigten Rückvergütungen soll erstmals per 31. Dezember 2021 mit einer Meldefrist per 30. April 2022 erfolgen.
  - Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-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.

- Parteien in anderweitigen Verfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn Alnylam Switzerland GmbH soweit erforderlich Einsicht in den mit vorliegender Verfügung festgelegten wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung. Der ZulassungsinhaberIn Alnylam Switzerland GmbH wird jeweils bekanntgegeben, welcher ZulassungsinhaberIn der wirtschaftliche Preis mitgeteilt wurde.
- Die Aufnahme in die SL erfolgt befristet bis zum 30. November 2023. Die Alnylam Switzerland GmbH reicht dem BAG spätestens bis am 31. Mai 2023, 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.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen:
  - die Interims- und finalen Studienberichte (inklusive entsprechende Publikationen) zur Langzeitverlängerungsstudie ALN-TTR02-006
  - Angaben zum Offlabel/Offlimitation-Use von ONPATTRO (nach Anzahl Vials und Indikationen)
  - Angaben zum Umsatz und Absatz von ONPATTRO, aufgegliedert nach Kalenderjahren.
- 18 Monate nach SL-Aufnahme und im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist zudem basierend auf den Registerdaten der beiden Referenzzentren auf nachfolgende Fragen ein konsolidierter Bericht einzureichen, bezogen jeweils auf den Berichtszeitraum von 1 Jahr. Ein erster konsolidierter Bericht mit Antworten auf untenstehende Fragen ist spätestens 18 Monate nach SL-Aufnahme einzureichen, wobei die zugrundeliegenden Rohdaten in anonymisierter Form mit einzureichen sind (Alnylam Switzerland GmbH wird dem BAG keinerlei identifizierende Daten / Codes zugänglich machen. Entsprechend werden die Angaben "Klinik-Name" und "Patienten-Nummer" nicht an das BAG weitergeleitet):
  - Gewichtsverteilung der Patienten
  - Anzahl Patienten, welche mit 2 Vials pro Applikation und Anzahl Patienten, welche mit 3 Vials pro Applikation therapiert werden
  - Gesamte Anzahl mit ONPATTRO behandelter Patienten
  - Anzahl Patienten, welche im Berichtsjahr neu eine Therapie mit ONPATTRO erhalten haben
  - Anzahl Patienten, die eine Behandlung mit ONPATTRO abgebrochen haben inklusive
  - Angaben zum Therapieabbruchsgrund pro Patient (anonyme Angaben)
  - Anzahl Patienten pro PND Stadium bei Behandlungsbeginn und nach 12 Behandlungsmonaten
  - Anzahl Patienten mit polyneuropathischer Manifestation, Anzahl Patienten mit sowohl polyneuropathischer als auch kardiomyopathischer Manifestation
  - Angaben zum Phänotyp (z.B. Va130Met early onset (<50 Jahre), Va130Met late onset (>50 Jahre), non-Va130Met)
  - Angaben zum BMI, mBMI, PND Stadium, NIS zu den Zeitpunkten Therapiebeginn und Evaluationszeitpunkte pro Patient (anonyme Angaben)
  - Therapiedauer pro Patient inkl. Angabe, ob die Therapie fortgeführt wird oder abgebrochen wurde
  - Bisherige Therapien, Nachfolgetherapien (bei Therapieabbrüchen, sofern bekannt)
  - Angaben zum aktuellen Status «lebend» vs. «verstorben»

Die wahrheitsgemässen Angaben sind durch die Zentren mit Unterschrift zu bestätigen.

Des Weiteren sind Angaben zur Anzahl Patienten mit kardiomyopathischer Manifestation, welche ONPATTRO im Rahmen der Einzelfallvergütung erhalten haben, einzureichen. Voraussetzung für diese Bekanntgabe ist das entsprechende Einverständnis des betroffenen Patienten. Ebenfalls sind Angaben zum Umsatz und Absatz von ONPATTRO für die entsprechende Berichtsperiode einzureichen.

- 18 Monate nach befristeter SL-Aufnahme sind dem BAG die final vorliegenden Studiendaten der Studie ALN-TTR02-008 (An Open-label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Patisiran-LNP in Patients with Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR amyloidosis) with Disease Progression Post-Orthotopic Liver Transplant) einzureichen. Sollten die Studiendaten das bisherige Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil von ONPATTRO in dieser Studienpopulation (Patienten mit Lebertransplantation in der Vorgeschichte) bestätigen, bleibt die Limitation von ONPATTRO in Bezug auf diese Patienten (Patienten mit Lebertransplantation in der Vorgeschichte) unverändert. Andernfalls kann das BAG Patienten nach Erhalt eines Lebertransplantates mittels Limitation von der Vergütung einer Therapie mit ONPATTRO ausschliessen.
- 18 Monate nach befristeter Aufnahme von ONPATTRO in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von ONPATTRO basierend auf dem APV zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von ONPATTRO in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen. Liegt der APV 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuell publizierten FAP gemäss dieser Verfügung, so ist der FAP auf den neu ermittelten APV zu senken. Die Höhe der Rückerstattungen ist entsprechend anzupassen.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2023**