

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra[®])

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 3 A

*Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose
(hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit
Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	26
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-bedingten Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung	30
Tabelle 3-2: Einteilung der hATTR-bedingten Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung	31
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®)	49
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	68
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-13: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation	72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	76
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen, die bei Amvuttra gemeldet wurden	87
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	90
Tabelle 3-18: Risikominimierende Maßnahmen	91
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Patisiran und Tafamidis	17
Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Alanin
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
ATTReuNET	<i>European Network for TTR-FAP</i>
ATTRv	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ATTRwt	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>
DFL	Durchstechflasche
E	Glutaminsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiographie
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
EU	Europäische Union
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (<i>Familial Amyloidotic Cardiomyopathy</i>)
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
FAPWTR	<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HRDB	<i>Heart Rate to Deep Breathing</i>
I	Isoleucin
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (<i>Infusion-Related Reaction</i>)
ISR	Reaktion an der Injektionsstelle (<i>Injection Site Reaction</i>)
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
IU	<i>International Unit</i>
KG	Körpergewicht
M	Methionin
mBMI	<i>modified Body Mass Index</i>
mITT	<i>modified Intention-To-Treat</i>
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
NIS+7	<i>Neuropathy Impairment Score +7</i>
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PADO	<i>Predicted Age of Disease Onset</i>
PBP	Lageabhängiger Blutdruck (<i>Postural Blood Pressure</i>)
PCS	Körperliche Summenskala (<i>Physical Component Summary</i>)
PN	Polyneuropathie
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PST	Präsymptomatische Untersuchung (<i>Presymptomatic Testing</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Glutamin
R	Arginin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)

RMP	<i>Risk Management Plan</i>
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
S	Serin
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Threonin
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1]. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam)

angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.

Für dieses Anwendungsgebiet wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

- Patisiran

Damit kommt Alnylam zu einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abweichenden Festlegung der zVT [2], die aber ohne Konsequenz für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Vutrisiran bleibt. Dies wird nachfolgend in Abschnitt 3.1.2 detailliert begründet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Alnylam hat für den Wirkstoff Vutrisiran am 15.10.2021 eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 05.01.2022 unter der Vorgangsnummer 2021-B-374 statt [2]. Im Rahmen dieser Beratung wurde die folgende zVT für Vutrisiran durch den G-BA in Abhängigkeit der Stadien der Polyneuropathie bestimmt:

- „Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Patisiran“ [2]

Die Einschränkung des Wirkstoffs Tafamidis (Vyndaqel®) auf eine Polyneuropathie des Stadiums 1 begründet sich dabei durch das Anwendungsgebiet dieses Arzneimittels. Als Weichkapseln mit einer Wirkstärke von 20 mg Tafamidis-Meglumin (im Nachfolgenden kurz als Tafamidis bezeichnet) ist Vyndaqel® „indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ [3].

Ferner setzt der G-BA voraus, „dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird“ [2].

Der G-BA weist abschließend darauf hin, dass der Zusatznutzen von Vutrisiran für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie des Stadiums 1 gegenüber einer der beiden vom G-BA benannten Therapieoptionen Tafamidis oder Patisiran im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann [2].

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im hier vorliegenden Dossier die pivotale Phase 3-Studie HELIOS-A herangezogen, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden [4]. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt daher die vom G-BA festgesetzte zVT um. Dabei folgt Alnylam jedoch nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt. Dies hat keine Auswirkung auf die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran; die abweichende Festlegung der zVT wird im nachfolgenden Abschnitt näher begründet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Benennung und Herleitung der zVT

Für die Nutzenbewertung von Vutrisiran im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ bestimmt Alnylam die folgende zVT:

- Patisiran

Zur Begründung werden nachfolgend die vier Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 VerfO G-BA dargelegt.

Kriterium 1:

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“ [5]

Im Anwendungsgebiet sind die Arzneimittel Patisiran (Onpattro®) [6] und Inotersen (Tegsedi®) [7] zugelassen. Für das Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel®) besteht eine Zulassung lediglich für erwachsene Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) und einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [3].

Kriterium 2:

„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“ [5]

Vor Einführung zielgerichteter Arzneimitteltherapien für die hATTR-Amyloidose galt eine orthotope Lebertransplantation als nichtmedikamentöse Standardbehandlung [8, 9]. Dies begründet sich dadurch, dass ein Großteil des pathogenen Transthyretins (TTR) in der Leber gebildet wird und die Krankheitsprogression daher durch eine Lebertransplantation beeinflusst werden kann. Ziel dabei ist es, die native Leber, die das mutierte *TTR*-Gen trägt und so die pathogene Proteinvariante des TTR produziert, zu entfernen und durch ein Spenderorgan ohne eine solche *TTR*-Mutation zu ersetzen [9-11]. Dennoch kann aufgrund der lokalen Synthese von mutiertem TTR in Retina und *Plexus choroideus* als auch aufgrund der Anlagerung von weiterhin in der Spenderleber produziertem Wildtyp-TTR an bereits bestehende Amyloidfibrillen die durch eine hATTR-Amyloidose bedingte Polyneuropathie oder Kardiomyopathie fortschreiten. Daher ist die Lebertransplantation keine kurative Behandlung [8-14].

Darüber hinaus kommt nicht jeder Patient für eine Transplantation in Frage, und die Entscheidung für eine Transplantation muss immer eine Einzelfallentscheidung basierend auf dem Krankheitsstadium, der Vorbelastung des Patienten, den Begleiterkrankungen und der kardialen Manifestation bleiben [9, 10, 14]. Generell handelt es sich bei der Lebertransplantation um einen höchst invasiven und risikoreichen Eingriff, nach deren Durchführung die Patienten auf die lebenslange und konsequente Einnahme von Immunsuppressiva angewiesen sind, um eine Gewebeabstoßung der transplantierten Leber zu vermeiden [11, 14]. Neben den mit dieser Immunsuppression verbundenen Langzeitkomplikationen [15, 16] zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose insbesondere ein ungefähr achtfach erhöhtes Risiko für eine hepatische arterielle Thrombose im Vergleich zu transplantierten Patienten mit anderen Grunderkrankungen [17]. Allgemein wird eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 7 % bis 25 % für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie nach einer Lebertransplantation berichtet [11]. Weiterhin ist die Langzeitprognose abhängig vom Mutationsstatus des Patienten. Basierend auf Daten des weltweiten FAP-Transplantationsregisters (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry*, FAPWTR) wurden deutlich bessere Überlebensraten von Patienten mit einer V30M-Mutation im Vergleich zu anderen Mutationen des *TTR*-Gens nach einer Lebertransplantation berichtet (5-Jahres-Überlebensrate von 82 % vs. 59 % [18]). Eine weitere Analyse der Daten des FAPWTR zeigte, in Abhängigkeit der spezifischen Mutation, eine große Varianz der 10-Jahres-Überlebensraten von 21 % bis 85 % für die neun häufigsten Nicht-V30M-Mutationen [19].

Sofern die Erkrankung bereits fortgeschritten ist, wird die Durchführung einer Lebertransplantation nicht mehr empfohlen. Dies wird zumeist durch ein Familiäres Amyloid-Polyneuropathie (FAP) -Stadium > 1 und/oder eine kardiale Beteiligung mit einem verdickten intraventrikulären Septum oder eine *New York Heart Association* (NYHA) -Klasse > 1 (siehe auch Abschnitt 3.2.1) definiert [8, 14]. Neben einer V30M-Mutation haben Patienten, bei denen sich die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr manifestiert hat und die in einem frühen Krankheitsstadium sind und einen guten *Body Mass Index* (BMI) aufweisen, im Allgemeinen eine bessere Prognose nach einer Lebertransplantation [8, 12, 14, 19]. Vor allem in nicht-endemischen Ländern wie Deutschland treffen diese Eigenschaften jedoch nur auf einen kleinen Anteil der Patientenpopulation zu [9, 20]. Darüber hinaus kann eine korrekte und frühzeitige Diagnosestellung der hATTR-Amyloidose deutlich verzögert sein [8, 21] und ein Teil

der Patienten kommt daher bei Diagnosestellung aufgrund der bereits fortgeschrittenen Symptomatik gemäß den Empfehlungen ohnehin nicht mehr für eine Transplantation in Frage.

Insgesamt ist durch die Verfügbarkeit der zielgerichteten Arzneimitteltherapien die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen global deutlich gesunken [22]. So ist die Lebertransplantation als hochgradig invasive und risikobehaftete Therapieoption mit den hier geschilderten Limitationen und einer darüber hinaus begrenzten Anzahl an Spenderorganen mittlerweile als *ultima ratio* zu sehen und hat daher auch in Deutschland an Relevanz verloren [9].

Kriterium 3:

„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ [5]

Im Anwendungsgebiet liegen die folgenden aktuellen Nutzenbewertungen vor:

- Inotersen (Vorgangsnummer D-381) mit einem Beschluss des G-BA vom 22.03.2019: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen [23]
- Patisiran (Vorgangsnummer D-391) mit einem Beschluss des G-BA vom 22.03.2019: beträchtlicher Zusatznutzen [24]
- Tafamidis (Vorgangsnummer D-611) mit einem Beschluss des G-BA vom 20.05.2021: Zusatznutzen nicht belegt [25]

Kriterium 4:

„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ [5]

Für die drei zugelassenen Wirkstoffe Tafamidis, Inotersen und Patisiran liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen diesen Wirkstoffen vor. Daher werden im Folgenden die Evidenz aus den jeweiligen pivotalen Studien [26-28] sowie die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertungen durch den G-BA [23-25, 29] zusammengefasst und anschließend ein indirekter Vergleich zur Bewertung der Wirksamkeit von Patisiran gegenüber Tafamidis [30] herangezogen.

Evidenz für die zugelassenen Wirkstoffe und Bewertungen des G-BA

Tafamidis

Tafamidis (Vyndaqel®) ist ein Stabilisator des TTR-Proteins und wurde in der Europäischen Union (EU) am 16.11.2011 als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [31]. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) hat die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) hingegen im Jahr 2012 einen *Complete Response Letter* erteilt, in dem zum einen eine zweite Wirksamkeitsstudie gefordert und zum anderen

zusätzliche Informationen bezüglich der Daten des eingereichten Zulassungsantrags angefragt wurden [32]. Eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-Amyloidose und Polyneuropathie besteht für den Wirkstoff Tafamidis in der 20 mg-Dosierung in den USA bis heute nicht; zugelassen ist Tafamidis hier nur für die Behandlung der Kardiomyopathie bei Patienten mit einer ATTR- oder einer hATTR-Amyloidose [33].

Die europäische Zulassung von Tafamidis im Anwendungsgebiet ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 beruht auf der pivotalen Studie Fx-005. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase 2/3-Studie mit einer 18-monatigen Behandlungsphase, in der 128 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer peripheren oder autonomen Neuropathie eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Tafamidis oder Placebo randomisiert wurden. Dabei wurden ausschließlich Patienten mit einer V30M-Mutation berücksichtigt, und basierend auf Informationen der öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente ist davon auszugehen, dass alle Patienten Träger einer *early-onset*-Variante dieser Mutation waren und eine Polyneuropathie des Stadiums 1 hatten. Die co-primären Endpunkte der Studie waren definiert als Responderanalyse des *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL) mit einem Responsekriterium von einer Veränderung von < 2 Punkten im Vergleich zu Baseline sowie als Lebensqualität gemessen anhand des patientenberichteten krankheitsspezifischen Fragebogens *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN). Beide co-primären Endpunkte zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Tafamidis und Placebo für die *Intention-To-Treat* (ITT)-Population zu Monat 18 der Studie. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tafamidis konnten lediglich für eine kleinere Patientenpopulation berichtet werden, die die Studie gemäß des Studienprotokolls beendet hatten. Diese präspezifizierte *Efficacy-Evaluable*-Population umfasste alle Patienten der ITT-Population, die keine fehlenden Werte für die co-primären Endpunkte zu Monat 18, mindestens 80 % der Studienmedikation eingenommen und keine wesentlichen Protokollverletzungen hatten. Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war akzeptabel, mit vergleichbaren Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse (UE) in beiden Behandlungsgruppen [26, 30, 34].

In seiner Nutzenbewertung mit Beschluss vom 07.06.2012 sah der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo aufgrund des geringen Effekts, der anhand des NIS-LL auf Basis einer Datenimputation im Rahmen sekundärer Analysen in der Zulassungsstudie gezeigt wurde. Dabei geht der G-BA auch auf die Limitationen dieser Ergebnisse ein, genauer gesagt auf die geringe Ausprägung der Krankheitssymptomatik sowie auf die Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer *early-onset*-V30M-Mutation [29, 35]. In der Neubewertung von Tafamidis aufgrund der Überschreitung der Umsatzgrenze für Orphan Drugs mit Beschluss vom 20.05.2021 hingegen wurde gegenüber der zVT Patisiran kein Zusatznutzen zugesprochen, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Evidenz für einen solchen Vergleich vorgelegt wurde [25].

Inotersen

Inotersen (Tegsedi®) fördert als synthetisches Antisense-Oligonukleotid gezielt den Abbau der *TTR*-Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) und hemmt so letztlich

die TTR-Proteinbiosynthese. Dieses Orphan Drug wurde in der EU am 06.07.2018 in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [36]. Die Zulassung von Inotersen beruht auf der pivotalen Studie NEURO-TTR. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase 2/3-Studie mit einer 65-wöchigen Behandlungsphase, in der 173 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 unabhängig von der zugrundeliegenden *TTR*-Mutation eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Inotersen oder Placebo randomisiert wurden. Die co-primären Endpunkte der Studie waren definiert als die Änderung des *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) bzw. des Norfolk-QoL-DN von Baseline zu Woche 66. Für beide Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Inotersen festgestellt werden. Außerdem lag ein ebenfalls statistisch signifikanter Vorteil für Inotersen für die Änderung der Körperlichen Summenskala (*Physical Component Summary*, PCS) des generischen Lebensqualitätsfragebogens *Short Form (36) Health Survey* (SF-36) zu Woche 65 vor. In der Inotersengruppe kam es zu fünf Todesfällen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier der fünf Todesfälle standen dabei mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Des Weiteren wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) einer Glomerulonephritis bzw. einer Thrombozytopenie berichtet, wobei einer der oben genannten Todesfälle auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen war. Daher wurden Patienten im Folgenden verstärkt in Hinsicht auf diese Ereignisse überwacht und entsprechende Empfehlungen in Bezug auf das Monitoring und die Dosierung sowie Warnhinweise in die Fachinformation aufgenommen [7, 27, 37]. Darüber hinaus müssen auch die Leberenzyme der Patienten regelmäßig überwacht werden, und in Bezug auf die Thrombozytenzahl sowie auf die Nieren- und Leberfunktion definiert die Fachinformation entsprechende Kontraindikationen [7].

In seiner Nutzenbewertung stellte der G-BA mit Beschluss vom 22.03.2019 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Inotersen gegenüber Placebo fest. In der Gesamtbewertung sah der G-BA dabei einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Inotersen für die Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36-Fragebogens, gleichzeitig aber auch einen höheren Schaden unter Inotersen in Bezug auf UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten [23].

Patisiran

Patisiran (Onpattro[®]) ist eine kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*, siRNA) und inhibiert basierend auf dem Mechanismus der RNA-Interferenz spezifisch die TTR-Proteinbiosynthese. Dieses Orphan Drug wurde in der EU am 27.08.2018 in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [38]. Die Zulassung von Patisiran beruht auf der pivotalen Studie APOLLO. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Phase 3-Studie mit einer 18-monatigen Behandlungsphase, in der 225 erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie, überwiegend der Stadien 1 oder 2, eingeschlossen und auf die Behandlungsgruppen Patisiran oder Placebo randomisiert wurden. Dabei erfolgte der Einschluss der Patienten unabhängig von der zugrundeliegenden *TTR*-Mutation. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die Änderung des mNIS+7 von Baseline zu Monat 18,

einer der sekundären Endpunkte war die Veränderung des Norfolk-QoL-DN innerhalb desselben Zeitraums. Unter Patisiran stabilisierte oder verbesserte sich sowohl die Polyneuropathie als auch die Lebensqualität bei einem gegenüber Placebo signifikant höheren Anteil der Patienten, und die Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN zeigten zu Monat 18 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Patisiran. Darüber hinaus konnte für Patisiran ein ebenfalls statistisch signifikanter Vorteil bei weiteren Endpunkten wie beispielsweise der Gehgeschwindigkeit (*Timed 10-Meter Walk Test*, T10MWT) und dem Ernährungszustand (*modified BMI*, mBMI) beobachtet werden. Des Weiteren wurde ein akzeptables Sicherheitsprofil für Patisiran berichtet, und die meisten UE unter Patisiran waren in ihrer Ausprägung leicht oder moderat. Die Häufigkeiten von schweren UE, SUE und Todesfällen waren vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für keinen Todesfall berichtet. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten seltener unter Patisiran im Vergleich zur Placebogruppe auf [28, 30].

In der Nutzenbewertung für Patisiran wurde mit Beschluss des G-BA vom 22.03.2019 ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß gegenüber Placebo für die gesamte Zulassungspopulation festgestellt. Neben den bereits oben erwähnten statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungseffekten unter Patisiran stellte der G-BA weiterhin Vorteile unter Patisiran bei den Endpunkten *Composite Autonomic Symptom Score-31* (COMPASS-31), *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS) und *Rasch-Built Overall Disability Score* (R-ODS) sowie bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE fest [24].

Indirekter Vergleich der Wirksamkeit von Patisiran und Tafamidis

Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch für Vutrisiran als zVT Tafamidis (nur bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1) oder Patisiran (für die gesamte Zulassungspopulation) festgelegt. Die Wirksamkeit dieser beiden Wirkstoffe wurde anhand der oben beschriebenen placebokontrollierten pivotalen Studien Fx-005 [26] bzw. APOLLO [28] nachgewiesen. Direkt vergleichende Studien für diese Wirkstoffe liegen nicht vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich der Wirksamkeit von Patisiran und Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose durchgeführt und publiziert [30], der nachfolgend näher beschrieben wird.

Identifizierung relevanter Studien für den indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) für Tafamidis im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Alle eingeschlossenen Publikationen dieser Recherche bezogen sich auf die placebokontrollierte Studie Fx-005. Für Patisiran wurde die placebokontrollierte Studie APOLLO herangezogen. Bei APOLLO handelt es sich um die einzige mit Patisiran durchgeführte RCT im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Damit kann die Placebogruppe als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich von Tafamidis und Patisiran nach der Methode von Bucher genutzt werden [30].

Durchführung und Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Die Studien Fx-005 und APOLLO weisen Unterschiede bei den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht, Ausprägung der Neuropathie zu Baseline, Mutationstyp sowie vorhergehende Arzneimittelbehandlung der hATTR-Amyloidose auf. Dabei zeigten Patienten der Studie Fx-005 eine geringere Ausprägung der Neuropathie (NIS-LL) sowie eine bessere Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN) zu Baseline im Vergleich zur Studienpopulation aus APOLLO, während der Ernährungszustand (mBMI) weitestgehend vergleichbar war. Aus Subgruppenanalysen lässt sich ableiten, dass die Charakteristika Alter und Geschlecht keinen signifikanten Effekt auf die Studienergebnisse hatten. Um eine potenzielle Effektmodifikation der anderen drei Charakteristika auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu adressieren, wurden vier Subgruppen für das Patientenkollektiv aus APOLLO gebildet: (a) Patienten im FAP-Stadium 1 (n = 104), (b) alle Patienten der *modified ITT* (mITT) -Analysepopulation (n = 225), (c) Patienten im FAP-Stadium 1 und einer V30M-Mutation (n = 44), (d) behandlungsnaive Patienten im FAP-Stadium 1, d. h. keine vorherige Einnahme der TTR-Tetramer-Stabilisatoren Tafamidis oder Diflunisal (n = 48). Dabei wurde die unter (a) beschriebene Gruppe der Patienten im FAP-Stadium 1 als Hauptanalyse für den indirekten Vergleich definiert, sodass eine vergleichbare Patientenpopulation in Bezug auf die Studie Fx-005 und eine gleichzeitig vergleichbare Stichprobengröße gegeben ist. Für die Studie Fx-005 wurde die ITT-Analysepopulation (n = 125) herangezogen [30]. Des Weiteren wurden zur Durchführung des indirekten Vergleichs aus dem prädefinierten Endpunkt *Neuropathy Impairment Score +7* (NIS+7) der Studie APOLLO die Werte für den NIS-LL, eine Subdomäne des NIS+7, abgeleitet.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs demonstrieren, dass Patisiran einen mindestens numerischen, oft auch statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Tafamidis in allen für die Analyse verfügbaren Endpunkten NIS-LL, Responderanalyse des NIS-LL, Norfolk-QoL-DN sowie mBMI hat (Abbildung 3-1). Dabei werden die Ergebnisse der Hauptanalysen, die auf der Patientenpopulation mit einem FAP-Stadium 1 aus APOLLO basieren, durchgängig durch die Sensitivitätsanalysen auf Basis der drei weiteren Subgruppen unterstützt [30].

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung bei der Datenerhebung der UE und SUE in den Studien Fx-005 und APOLLO wurden Sicherheitsereignisse im indirekten Vergleich von Tafamidis und Patisiran nicht analysiert, sondern deskriptiv für jede Studie separat dargestellt. Für beide Wirkstoffe zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil mit jeweils vergleichbaren Häufigkeiten bei der Verum- und Kontrollgruppe. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten in der Studie APOLLO mit 4,7 % seltener unter Patisiran im Vergleich mit 14,3 % in der Placebogruppe auf, während die Häufigkeiten eines solchen Abbruchs in der Studie Fx-005 vergleichbar für Tafamidis und Placebo waren. Auch die Anzahl der Todesfälle war für beide Studien zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für keinen Todesfall berichtet [30].

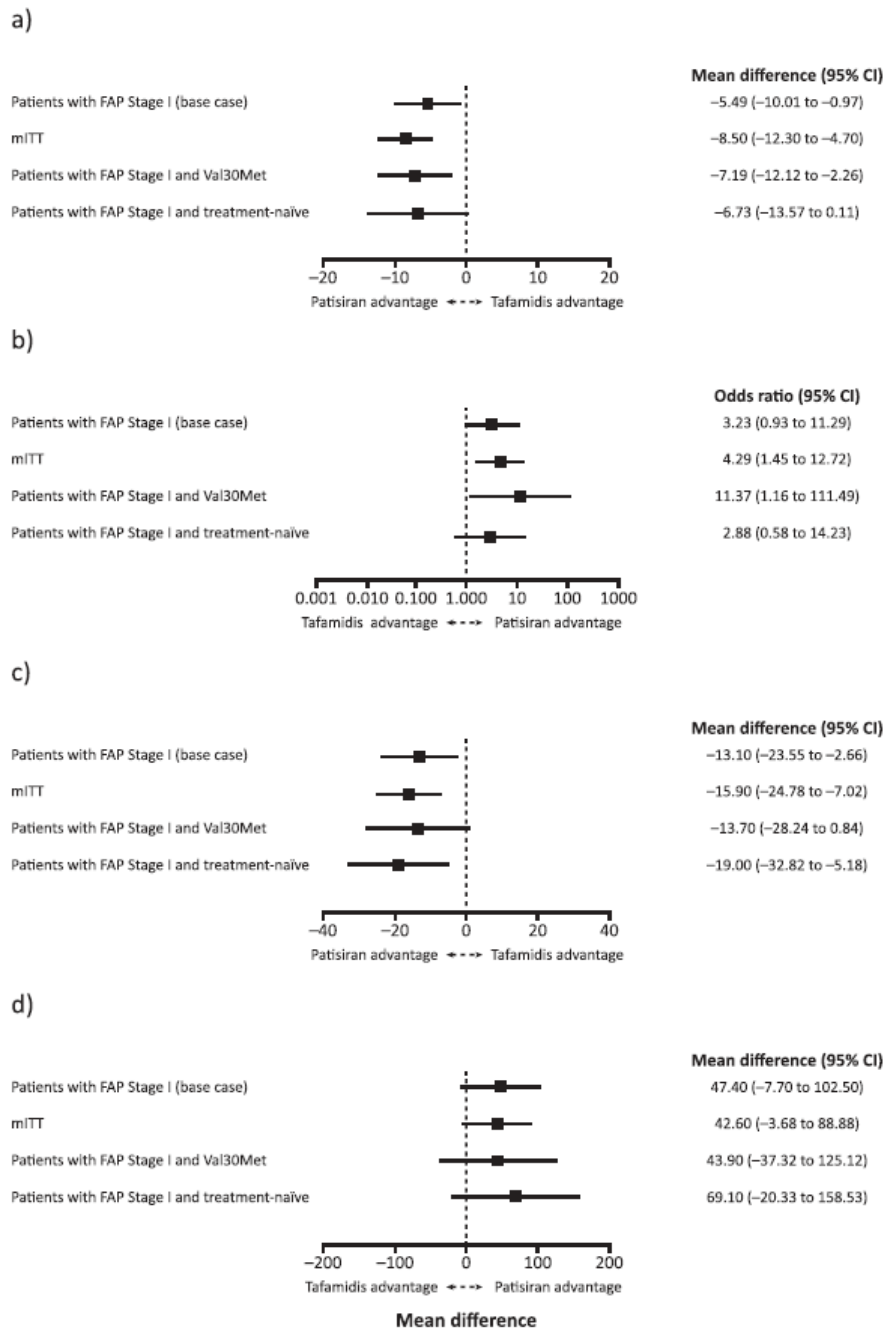


Abbildung 3-1: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Patisiran und Tafamidis (a) Veränderung des mittleren NIS-LL-Wertes, (b) Responderanalyse des NIS-LL mit einem Responsekriterium „Veränderung von < 2 Punkten im Vergleich zu Baseline“, (c) Veränderung des mittleren Norfolk-QoL-DN-Wertes, (d) Veränderung des mittleren mBMI-Wertes.

FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*); mBMI, *modified Body Mass Index*; mITT, *modified Intention-To-Treat*; NIS-LL, *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs*; Norfolk-QoL-DN, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*

Quelle: Abbildung aus Planté-Bordeneuve et al. (2019) [30].

Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Insgesamt weisen die im Rahmen dieses indirekten Vergleichs nach der Methode von Bucher durchgeführten Analysen auf einen größeren Behandlungseffekt von Patisiran im Vergleich zu Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 hin. Dieser Behandlungsunterschied konnte konsistent für alle für die Analyse zur Verfügung stehenden Endpunkte gezeigt werden und war darüber hinaus für die Veränderung des NIS-LL und Norfolk-QoL-DN statistisch signifikant. Die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Patisiran vs. Tafamidis wird außerdem durch die Sensitivitätsanalysen basierend auf verschiedenen Subgruppen gestützt. Die beobachteten Behandlungsunterschiede bei der polyneuropathischen Symptomatik, der Lebensqualität und dem Ernährungszustand zugunsten von Patisiran zeigen sich daher nicht nur für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1, sondern auch unabhängig von dem Mutationsstatus oder dem Vorbehandlungsstatus mit einem TTR-Tetramer-Stabilisator. Zudem sind diese Vorteile bei einer Behandlung mit Patisiran trotz der kleinen Stichprobengröße vielfach statistisch signifikant [30].

Behandlungseffekt von Patisiran für mit Tafamidis vorbehandelte Patienten

In der Studie APOLLO wurde für den Endpunkt mNIS+7 ein konsistenter statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Patisiran über alle untersuchten Subgruppen hinweg beobachtet. Das gilt unter anderem auch für Patienten mit einem FAP-Stadium 1 vs. einem FAP-Stadium 2/3 sowie für eine etwaige Vorbehandlung der Patienten mit einem der TTR-Tetramer-Stabilisatoren Tafamidis oder Diflunisal. Vergleichbare Resultate wurden auch für die Lebensqualität der Patienten gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN berichtet [28, 39, 40]. Dabei hatten 106 (47,1 %) Patienten keine vorhergehende Therapie mit diesen Wirkstoffen, während 74 (32,9 %) Patienten bereits mit Tafamidis und 45 (20,0 %) Patienten mit Diflunisal vor Beginn der Studie behandelt worden waren. Die Gabe dieser Arzneimitteltherapien war während der Studie APOLLO nicht erlaubt. Die Mehrheit dieser vorbehandelten Patienten – 46 (62,2 %) mit Tafamidis und 40 (88,9 %) mit Diflunisal – hatten ihre Therapie ausdrücklich deswegen abgesetzt, um an der Studie APOLLO teilnehmen zu können. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Patienten damit das Risiko eingingen, in die Placebogruppe dieser doppelblinden Studie randomisiert zu werden [28, 40]. Weitere 23 Patienten (31,1 %) berichteten, dass sie die Behandlung mit Tafamidis aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten [40]. Auch insbesondere für diese Patienten mit einem Progress unter Tafamidis führte eine Behandlung mit Patisiran in der Studie zu einer Verbesserung der Polyneuropathie gemessen anhand des mNIS+7 [41]. Insgesamt zeigen diese Daten, dass Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie von einer Behandlung mit Patisiran profitieren, unabhängig davon, ob sie eine vorhergehende Therapie mit einem TTR-Tetramer-Stabilisator wie Tafamidis erhalten oder nicht erhalten haben [40].

Krankheitsprogress unter Tafamidis

In der pivotalen Studie Fx-005 verschlechterte sich für mit Tafamidis behandelte Patienten der Wert für den Endpunkt NIS-LL im Durchschnitt um 2,81 Punkte, der Wert für die Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN im Durchschnitt um 2,4 Punkte im Vergleich zu Baseline [26, 34]. Insgesamt hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) aus den Ergebnissen dieser pivotalen Studie das

vom Hersteller beantragte Anwendungsgebiet dahingehend eingeschränkt, dass Tafamidis nur angewendet werden soll, „um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ [3, 34]. Auf Basis der offenen Extensionsstudie wurde die Langzeitwirkung von Tafamidis für Patienten mit einem NIS-LL-Wert von ≤ 10 Punkten zu Behandlungsbeginn untersucht. Für diese Patienten zeigte sich eine langsame neuropathische Progression unter Tafamidis, der NIS-LL verschlechterte sich dabei im Durchschnitt um 5,3 Punkte innerhalb von fünfeneinhalb Jahren [42]. Eine neuropathische Progression unter Tafamidis wurde allgemein über verschiedene Mutationen hinweg für 40–65 % der Patienten innerhalb eines Jahres beobachtet [43-46]. Dabei war der Behandlungseffekt von Tafamidis auf die Verlangsamung der neuropathischen Progression bei Patienten mit einer *early-onset*-V30M-Mutation bzw. mit einer *late-onset*-V30M-Mutation und/oder Nicht-V30M-Mutation und einer weiter fortgeschrittenen Neuropathie zu Baseline zwischen verschiedenen Studien inklusive der pivotalen Studie Fx-005 nicht konsistent [26, 44, 45, 47].

Dagegen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran in der Studie APOLLO nicht nur für Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 gezeigt, sondern darüber hinaus neben der V30M-Mutation auch bei Nicht-V30M-Mutationen mit insgesamt 38 verschiedenen *TTR*-Genotypen etabliert. Die häufigsten Nicht-V30M-Mutationen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % waren A97S, T60A, E89Q und S50R. Dabei konnte keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal V30M-Mutation vs. Nicht-V30M-Mutation auf den Wirksamkeitsendpunkt mNIS+7 festgestellt werden [28, 39]. In dieser Studie wurde unter Patisiran nicht nur eine Stabilisierung oder Verbesserung der Neuropathie (mNIS+7) und der Lebensqualität der Patienten (Norfolk-QoL-DN) zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline berichtet, sondern auch der Gehgeschwindigkeit (T10MWT), des Ernährungszustandes (mBMI), der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen (COMPASS-31), des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) und des Invaliditätsgrades (R-ODS) [24, 28]. Eine Stabilisierung der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes wurde auch über diesen Zeitraum hinaus beobachtet, wie Interimsdaten zur offenen Extensionsstudie nach insgesamt 30 Behandlungsmonaten mit Patisiran zeigen [48].

Auch in Anbetracht der Einschränkungen eines solch deskriptiven Vergleichs der verschiedenen klinischen Studien für Tafamidis und Patisiran lässt sich dennoch insgesamt beobachten, dass die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome erleidet, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [26, 34, 43-47]. Für eine Behandlung mit Patisiran hingegen wurde auch langfristig eine Stabilisierung konsistent über verschiedene Wirksamkeitsendpunkte hinweg berichtet [24, 28, 48].

Therapieempfehlungen

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieempfehlungen sprechen sich für eine frühzeitige Behandlungsumstellung bei Patienten mit einer progredienten Polyneuropathie aus. Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung für eine *First-Line*-Therapie [49], jedoch wird explizit darauf hingewiesen, dass eine Behandlungsumstellung bei einer fortschreitenden Polyneuropathie nicht herausgezögert werden sollte, bis die Erkrankungsschwere das nächste

Stadium der Polyneuropathie erreicht [9]. Dies ist umso bedeutender, wenn man sich den aggressiv progredienten Charakter der hATTR-Amyloidose vor Augen führt [9, 50-52].

Fazit

Insbesondere für Tafamidis lässt sich keine zu Patisiran vergleichbare Aussage zum Behandlungserfolg ableiten. So konnte, im Gegensatz zu Tafamidis, in der pivotalen Studie APOLLO eindrücklich gezeigt werden, dass die Krankheitsprogression und die polyneuropathische Symptomatik unter Patisiran nicht nur in einem klinisch relevanten Maß reduziert, sondern im Vergleich zum Status vor Behandlungsbeginn effektiv aufgehalten oder sogar verbessert wurde. Eine signifikante Verbesserung unter Patisiran wurde auch bei der Lebensqualität der Patienten beobachtet [24, 28]. Dagegen zeigt die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [26, 34, 43-47]. Darüber hinaus weisen die im Rahmen des indirekten Vergleichs durchgeführten Analysen auf einen größeren Behandlungseffekt von Patisiran im Vergleich zu Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 hin [30]. Den Wirkstoff Inotersen sieht der G-BA aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils derzeit nicht als Teil der zVT für Vutrisiran [2]. So konnte Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht aufhalten oder gar verbessern. Auch die Lebensqualität verbesserte sich in der Inotersengruppe im Vergleich zu Baseline nicht [27]. Des Weiteren wurden unter Inotersen Thrombozytopenien einschließlich schwerwiegender Blutungen sowie eine Glomerulonephritis als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert. Es liegen dementsprechende Kontraindikationen für die Anwendung des Arzneimittels vor, und die Patienten müssen sich bei der Behandlung mit Inotersen einem aufwändigen Monitoring unterziehen [7, 23, 27, 37].

Für die Bewertung von Vutrisiran leitet sich daher aus dem hier dargestellten Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der Wirkstoff Patisiran als alleinige zVT ab.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird in Modul 4 die pivotal Phase 3-Studie HELIOS-A herangezogen, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden [4]. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt so die vom G-BA festgesetzte zVT [2] um. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran bleibt die abweichende Festlegung der zVT durch Alnylam daher ohne Konsequenz.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation von Vutrisiran (Amvuttra[®]), Patisiran (Onpattro[®]), Inotersen (Tegsedi[®]) und Tafamidis (Vyndaqel[®]) wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen [1, 3, 6, 7]. Des Weiteren liegt die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs für Vutrisiran vom 05.01.2022 mit der Vorgangsnummer 2021-B-374 vor [2, 49]. Weitere Angaben zur Herleitung der zVT wurden der wissenschaftlichen Literatur bzw. den zulassungsrelevanten Dokumenten [4, 31-34, 36-39, 41] sowie den Beschlüssen des G-BA [23-25, 29, 35, 53] entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2021-B-374: Vutrisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie. VERTRAULICH.
3. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel[®] 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Alnylam Pharmaceuticals (2022): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022. VERTRAULICH.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Januar 2022. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2811/VerfO_2022-01-20_iK_2022-05-11.pdf.
6. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14-26.
9. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.

10. Hund E (2014): Hereditäre Transthyretin-Amyloidosen. *Der Nervenarzt*; 85(10):1291-7.
11. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
12. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD (2010): Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*; 75(4):324-7.
13. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. (2011): Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*; 18(4):200-5.
14. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
15. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, et al. (2000): The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*; 123(7):1495-504.
16. Adams D (2013): Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 6(2):129-39.
17. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourão L, Barroso E (2009): High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant International*; 22(2):165-71.
18. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG (2011): Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid*; 18(Suppl 1):193-5.
19. Suhr OB, Larsson M, Ericzon B-G, Wilczek HE, on behalf of the Fsi (2016): Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*; 100(2):373-81.
20. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. (2016): Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S3-13.
21. Adams D, on behalf of the European Network for TTR-FAP (ATTReuNET) (2016): Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S1–S2.
22. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M (2020): Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 16:109-23.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach 3 35a SGB V – Patisiran. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis – Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf.
 26. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. (2012): Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*; 79(8):785-92.
 27. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):22-31.
 28. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):11-21.
 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf.
 30. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. (2019): An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 20(4):473-81.
 31. Europäische Kommission (2011): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 16.11.2011 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Vyndaqel - Tafamidis" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20111116108892/dec_108892_de.pdf.
 32. Pfizer (2012): FDA Issues Complete Response Letter For Pfizer’s Tafamidis Meglumine New Drug Application. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_issues_complete_response_letter_for_pfizer_s_tafamidis_meglumine_new_drug_application.
 33. Pfizer (2019): Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
 34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2011): Assessment report: Vyndaqel – International non-proprietary name: tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumini. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
36. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.7.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tegsedi - Inotersen" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_de.pdf.
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi – International non-proprietary name: inotersen – Procedure No. EMEA/H/C/004782/0000. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
38. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf.
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Onpattro – International non-proprietary name: patisiran – Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000. [Zugriff: 28.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report_.pdf.
40. Lin H, Merkel M, Hale C, Marantz JL (2020): Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegenerative Disease Management*; 10(5):289-300.
41. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report: Onpattro (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA) – Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis – EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10) – Sponsor: Alnylam Netherlands B.V. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/onpattro-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
42. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B (2016): Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*; 23(3):178-83.
43. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. (2016): Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*; 362:266-71.
44. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. (2013): Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*; 20(12):1539-45.

45. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. (2016): Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*; 263(5):916-24.
46. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. (2017): Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*; 264(2):268-76.
47. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. (2013): Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*; 6(6):1011-20.
48. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. (2021): Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*; 20(1):49-59.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2021-B-374 Vutrisiran. VERTRAULICH.
50. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
51. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*; 85(8):675-82.
52. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und rasch fortschreitende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten führt und letztendlich tödlich verläuft [2-4]. Ursache für die Entstehung der Erkrankung sind Mutationen im für TTR codierenden Gen, die zu Aminosäuresubstitutionen und somit zu Fehlfaltungen des bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegenden Proteins führen [5, 6]. Durch diese Mutationen wird die Stabilität des tetrameren TTR vermindert, was letztlich die Entstehung von Amyloidfibrillen begünstigt. Aufgrund des aggressiv progredienten Charakters der hATTR-Amyloidose versterben die Patienten im Durchschnitt bereits innerhalb von etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung [7]. Die Überlebenszeit der Patienten kann hierbei aber durch geno- und phänotypische sowie durch weitere Faktoren variieren, sodass beispielsweise das mediane Überleben nach Diagnose bei Patienten mit einer kardialen Beteiligung lediglich 3,4 Jahre beträgt [8].

Das TTR-Protein, auch bekannt als Präalbumin, wird hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber synthetisiert, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas gebildet wird [9, 10]. Die physiologische Funktion des homotetrameren TTR ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter of Thyroxin and Retinol*) [11].

Es sind ungefähr 160 amyloidogene Punktmutationen im *TTR*-Gen bekannt [3]. Die daraus resultierenden Aminosäuresubstitutionen führen zu Fehlfaltungen des Proteins, welche die Dissoziation der TTR-Homotetramere in Dimere und schließlich in Monomere begünstigen. Sowohl die Dimere als auch die Monomere liegen dissoziiert in einer partiell ungefalteten Konformation vor, die es ermöglicht, dass sich die Proteine zu ersten toxischen, nicht-fibrillären Aggregaten zusammenschließen. Diese Aggregate fusionieren in Folge mit TTR-Tetrameren, aber auch mit anderen Proteinen und Proteoglykanen, zu Amyloidfibrillen, welche sich kontinuierlich im extrazellulären Raum des gesamten Körpers ablagern können [12]. Häufig betroffene Gewebe sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der

Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [3, 13]. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist [3, 13-16].

Da die hATTR-Amyloidose eine vererbte Erkrankung ist, wird bei den betroffenen Patienten bereits ab der Geburt fehlgefaltetes TTR gebildet. Dennoch weisen die Betroffenen zumeist erst im Erwachsenenalter Amyloid-Ablagerungen auf, sodass die Merkmale der Erkrankung in der Regel nur bei Erwachsenen wahrnehmbar sind [3, 17-19]. Das Alter kann bei Krankheitsbeginn zwischen 20–80 Jahren stark variieren, zum Teil in Abhängigkeit des Genotyps der Patienten [3, 17, 18]. Hier existiert eine bimodale Verteilung: Bei einigen Patienten setzt die Symptomatik bereits in früheren Lebensjahren ein (*early-onset*, < 50 Jahre), bei anderen Patienten wiederum macht sich die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Alter bemerkbar (*late-onset*, > 50 Jahre) [3].

Obwohl durch den autosomal dominanten Erbgang des Merkmals beide Geschlechter von der Erkrankung betroffen sein können, erkranken Männer häufiger als Frauen [7, 13, 20]. Zudem ist die Penetranz der hATTR-Amyloidose nicht vollständig und abhängig von der ursächlichen Mutation. Doch selbst bei derselben Mutation im *TTR*-Gen werden unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten berichtet, dass es zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Träger der V30M-Mutation an einer hATTR-Amyloidose erkrankt, mit etwa 11 % in Schweden bzw. 18 % in Frankreich bezogen auf das 50. Lebensjahr vergleichsweise niedrig. Im Gegensatz dazu wird für Portugal eine ungleich höhere Penetranz der V30M-Mutation von 60 % bis 80 % für dieses Alter berichtet [2, 13].

Die Verteilung der *TTR*-Genotypen ist sehr heterogen. Die am häufigsten vorkommende V30M-Mutation ist bei etwa 50 % aller Patienten mit einer hATTR-Amyloidose weltweit zu detektieren und besonders bei Familien mit portugiesischer, schwedischer, japanischer oder brasilianischer Abstammung prävalent [13, 18]. So weisen mit ca. 97 % fast alle Patienten im endemischen Portugal eine V30M-Mutation des Proteins auf [16, 21]. Im nicht-endemischen Frankreich hingegen haben nur um die 50–60 % der betroffenen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose eine V30M-Mutation, die hier zudem in der Regel mit einem späten Erkrankungsbeginn (*late-onset*) verbunden ist. Ebenso ist in Deutschland nur ungefähr die Hälfte der Erkrankungsfälle (40–60 %) auf die *late-onset*-V30M-Mutation zurückzuführen [13, 16, 18]. Im Vergleich dazu ist bei Menschen mit afro-amerikanischer Abstammung die mit einer vorwiegend kardiomyopathischen Ausprägung assoziierte Mutation V122I besonders prävalent und mit 47 % bei fast der Hälfte der amerikanischen Patienten vorzufinden [15, 16, 22].

In Europa wird die Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit polyneuropathischer Beteiligung auf weniger als einen Erkrankungsfall pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei in endemischen Ländern wie Portugal oder Schweden die Prävalenz deutlich höher ist und je nach Region bis zu 1 pro 10.000 oder sogar 1 pro 1.000 Einwohner betragen kann [13, 15, 18, 23]. Deutschland

zählt zu den nicht-endemischen Regionen der Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 5 pro 1.000.000 Einwohner [3, 18].

Neben dieser vererbaren Form der TTR-Amyloidose kann es bei älteren Patienten auch zur Bildung von TTR-Amyloidfibrillen kommen, ohne dass eine entsprechende Mutation im *TTR*-Gen vorliegt. Bei dieser senilen Form der TTR-Amyloidose bilden sich natürlicherweise während des körperlichen Alterungsprozesses Ablagerungen des Wildtyp-TTR, üblicherweise im Herzen. Diese Ablagerungen führen allerdings nicht immer zu Polyneuropathien. Von dieser ATTRwt-Amyloidose sind vor allem Männer betroffen [3].

Symptomatik der hATTR-Amyloidose

Die durch die Amyloid-Ablagerungen ausgelösten Symptome hängen einerseits vom Mutationsgenotyp und vom Stadium der Erkrankung ab, andererseits können sie aber auch patientenindividuell variieren und in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. So kann die gleiche Mutation des *TTR*-Gens bei zwei Patienten zu sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen führen, selbst innerhalb derselben Familie. Dieses heterogene Krankheitsbild umfasst unter anderem sensorische und motorische, autonome sowie kardiale Symptome [3, 13, 14].

Anhand der zwei wesentlichen klinischen Ausprägungen wurde in der Vergangenheit eine Einteilung der Erkrankung in eine hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie oder auch familiäre Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, FAP) und in eine hATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie oder auch familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (*Familial Amyloidotic Cardiomyopathy*, FAC) vorgenommen. Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten jedoch im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen auf und zeigen daher einen gemischten Phänotyp. So sind die Bezeichnungen FAP und FAC obsolet, und die hereditäre Form der TTR-Amyloidose wird heute folgerichtig nicht mehr in zwei getrennte Entitäten aufgeteilt, sondern als eine Erberkrankung (hATTR-Amyloidose oder auch ATTRv) angesehen, die sich in einem Spektrum klinischer Ausprägungen manifestieren kann [3, 24].

Die klinische Ausprägung der Erkrankung variiert in Abhängigkeit des individuellen Genotyps, des Krankheitsstadiums sowie unbekannter (Umwelt-) Faktoren [13]. Dabei ist beispielsweise die Mutation V122I primär mit einer kardialen Manifestation der Erkrankung assoziiert, wohingegen die V30M-Mutation und insbesondere die *early-onset*-Variante dieser Mutation primär mit einer neurologischen Manifestation der Krankheit in Verbindung steht [13, 15, 25]. Dennoch sind bei der klinischen Manifestation der Erkrankung in der Regel mehrere Organsysteme betroffen – so zeigen Patienten mit einer V30M-Mutation zwar primär eine neuropathische Symptomatik, jedoch entwickelt fast die Hälfte von ihnen auch eine Amyloidbedingte Kardiomyopathie [22]. Umgekehrt weisen Patienten mit einem kardialen Phänotyp mehr oder minder ausgeprägte Polyneuropathien auf. Das klinische Spektrum umfasst neben der Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen [3, 13].

Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbstständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt [16, 26, 27]. Neben dem

zunehmenden Verlust ihrer Autonomie im Alltag geht die verminderte Lebensqualität der Patienten beispielsweise auch mit einer veränderten Körperwahrnehmung, einer sexuellen Dysfunktion, einer unkontrollierten Diarrhö oder Stuhlinkontinenz einher [26]. Nicht nur die Patienten, sondern auch die pflegenden Personen, die als Angehörige teilweise selber an einer hATTR-Amyloidose leiden, haben eine stark eingeschränkte Lebensqualität und sind einer hohen psychischen Belastung ausgesetzt [16, 26]. Darüber hinaus hat die Erkrankung auch schwere Auswirkungen auf den Beschäftigungsstatus der Betroffenen, und berufstätige Patienten, aber auch deren pflegende Angehörige, berichten von einer Beeinträchtigung ihrer Arbeitsproduktivität [28].

Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten [3, 29, 30].

Im Folgenden wird detaillierter auf die wesentlichen Symptome der hATTR-Amyloidose eingegangen.

Periphere Polyneuropathie

Die von distal aufsteigende (längenabhängige) periphere sensomotorische Polyneuropathie ist ein klinisches Haupterscheinungsbild der hATTR-Amyloidose [14]. Die Ablagerung von Amyloid in Muskel- und Nervenfasern führt neben schmerzhaften Sensibilitätsstörungen zu einer zunehmenden Muskelschwäche und Atrophie [3, 14, 31]. Patienten mit einer hATTR-Amyloidose, die sich in frühen Stadien der Neuropathie befinden, leiden oftmals unter Taubheitserscheinungen in ihren Gliedmaßen. Die Polyneuropathie verursacht zudem Empfindungsstörungen, sodass die betroffenen Patienten in der Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen eingeschränkt sind [3, 14, 31, 32]. Die mit der kontinuierlich fortschreitenden Polyneuropathie einhergehenden motorischen Beschwerden führen zur Beeinträchtigung der Mobilität der Patienten. So sind die Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf Gehhilfen (einseitig oder beidseitig) angewiesen. Bei stark fortgeschrittener Polyneuropathie können sich die Patienten schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. sind bettlägerig [3, 30, 31]. Ohne Therapie führt die hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in der Regel innerhalb von 7–12 Jahren nach Eintreten der ersten Symptome zum Tod, meist aufgrund einer kardialen Dysfunktion, Infektion oder Kachexie [2, 3, 30].

Die sensorischen und motorischen Beschwerden haben auch gravierende Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten und schränken die Patienten erheblich in ihrer Autonomie ein. Dabei können die Patienten, neben der oben geschilderten Einschränkung in ihrer Mobilität, beispielsweise unter einer Harn- oder Stuhlinkontinenz leiden, Verbrennungen oder Druckulcera aufgrund der Empfindungsstörungen bekommen, Probleme beim Öffnen, Heben oder Halten von Gegenständen sowie Schwierigkeiten bei der eigenen Pflege und Erledigungen im Haushalt haben [3, 4, 27].

Der Schweregrad sowie das Fortschreiten der durch eine hATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie kann mittels verschiedener Klassifizierungssysteme eingeteilt werden. Die Schwere der Polyneuropathie wird dabei über die FAP-Stadien oder die *Polyneuropathy*

Disability (PND) -Werte charakterisiert und klassifiziert. Diese zwei Klassifikationsmodelle sind ähnlich, wobei die Einteilung beider Modelle maßgeblich von der Bewegungseinschränkung der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose abhängt [3, 13, 30]. Die Kriterien zur Charakterisierung der Krankheitsschwere durch die Einteilung der Patienten in die FAP-Stadien bzw. PND-Werte sind in der folgenden Tabelle 3-1 detailliert dargestellt.

Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-bedingten Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung

FAP-Klassifizierung	
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatisch
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik
PND-Klassifizierung	
0	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptotisch
I	<ul style="list-style-type: none"> Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität
II	<ul style="list-style-type: none"> Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
IV	<ul style="list-style-type: none"> Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit
Quellen: Adams et al. (2016) [30], Ando et al. (2013) [13], Schilling et al. (2020) [3] FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>	

Kardiomyopathie

Charakteristisch für eine durch die hATTR-Amyloidose bedingte Kardiomyopathie ist eine Verdickung des linken Ventrikels sowie eine Infiltration und Verdickung des Myokards [13, 22, 33, 34]. Ursächlich hierfür sind Ablagerungen von Amyloidfibrillen im extrazellulären Raum des Herzmuskels. Diese Ablagerungen führen zur Behinderung der Füllung des linken Ventrikels mit Blut und können bis zur schweren restriktiven Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz führen. Zudem können Amyloid-Ablagerungen Störungen der Erregungsleitung des Herzens wie z. B. einen atrioventrikulären Block (AV-Block) bedingen, in Folge dessen wiederum atriale Arrhythmien, beispielsweise Vorhofflimmern, gehäuft auftreten können. Insgesamt stellt eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar, die in der Regel zu einem schnellen Tod der Patienten führt [7, 8, 35-37]. Da diese Beschwerden und Befunde auch beispielsweise bei hypertensiver Herzkrankheit oder hypertropher Kardiomyopathie vorliegen, wird die hATTR-

Amyloidose als Ursache der kardialen Symptomatik häufig nicht erkannt [22, 34]. Die Schwere der Herzinsuffizienz, hervorgerufen durch die kardiale Manifestation der hATTR-Amyloidose, kann durch die NYHA-Klassifizierung eingeteilt und bewertet werden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung der hATTR-bedingten Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung

NYHA-Klassifizierung	
Klasse I	<ul style="list-style-type: none"> • Objektive kardiale Dysfunktion, aber unter Therapie asymptomatisch • Keine Einschränkung oder Symptome bei alltäglicher körperlicher Belastung
Klasse II	<ul style="list-style-type: none"> • Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit • Beschwerdefreiheit in Ruhe • Einschränkungen und Symptome (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris) bei alltäglicher körperlicher Belastung
Klasse III	<ul style="list-style-type: none"> • Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit • Beschwerdefreiheit in Ruhe • Einschränkungen und Symptome (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris) bei geringer körperlicher Belastung
Klasse IV	<ul style="list-style-type: none"> • Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe • Bettlägerigkeit
Quelle: Hoppe et al. (2005) [38] NYHA, <i>New York Heart Association</i>	

Weitere Symptome der Erkrankung

Aufgrund des multisystemischen Charakters der Erkrankung weisen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose neben der peripheren Polyneuropathie und/oder kardialen Manifestation häufig auch zahlreiche andere Symptome auf [16].

Aufgrund fortschreitender autonomer Dysfunktionen leiden viele Patienten unter gastro-intestinalen Störungen sowie unter weiteren Beschwerden. Dies führt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, wobei Obstipation und Diarrhö oftmals im Wechsel auftreten [13, 14, 39]. Da zudem die Nahrungs- und Nährstoffaufnahme der Patienten beeinträchtigt ist bzw. diese aus Angst der Patienten vor Diarrhö oder Erbrechen unterlassen wird, kommt es häufig zu einem starken Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie [18, 39]. Die autonomen Störungen führen außerdem oftmals zu erektiler Dysfunktion, zu Schwindel bei schnellem Aufrichten (orthostatische Hypotonie) und zu vermehrtem Schwitzen [13, 31].

Zusätzlich können die Patienten bereits früh unter einem Karpaltunnel-Syndrom leiden [40]. Die Amyloid-Ablagerungen können zudem zu einer Glaskörpertrübung und Glaukombildung führen und die Sehkraft der Patienten einschränken [41, 42]. Durch die Ablagerung von Amyloid in der Niere kann es bei den Patienten zur Ausscheidung großer Mengen an Proteinen über den Urin (Proteinurie) kommen, was wiederum zu einer Niereninsuffizienz führen kann [43].

Die Amyloid-Ablagerungen können auch das zentrale Nervensystem (ZNS) der Patienten betreffen und Symptome wie Kopfschmerzen oder Ataxie hervorrufen [44, 45]. Zudem können weitere klinisch bedeutsame Symptome wie eine progrediente Demenz, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Anämien und Blutungen oder epileptische Anfälle auftreten [13, 46-48].

Eine Übersicht der Organe bzw. Gewebe, in denen sich Amyloidfibrillen ablagern können, sowie der multiplen Symptome der hATTR-Amyloidose, die aus diesen Amyloid-Ablagerungen resultieren, ist in Abbildung 3-2 zusammenfassend dargestellt.

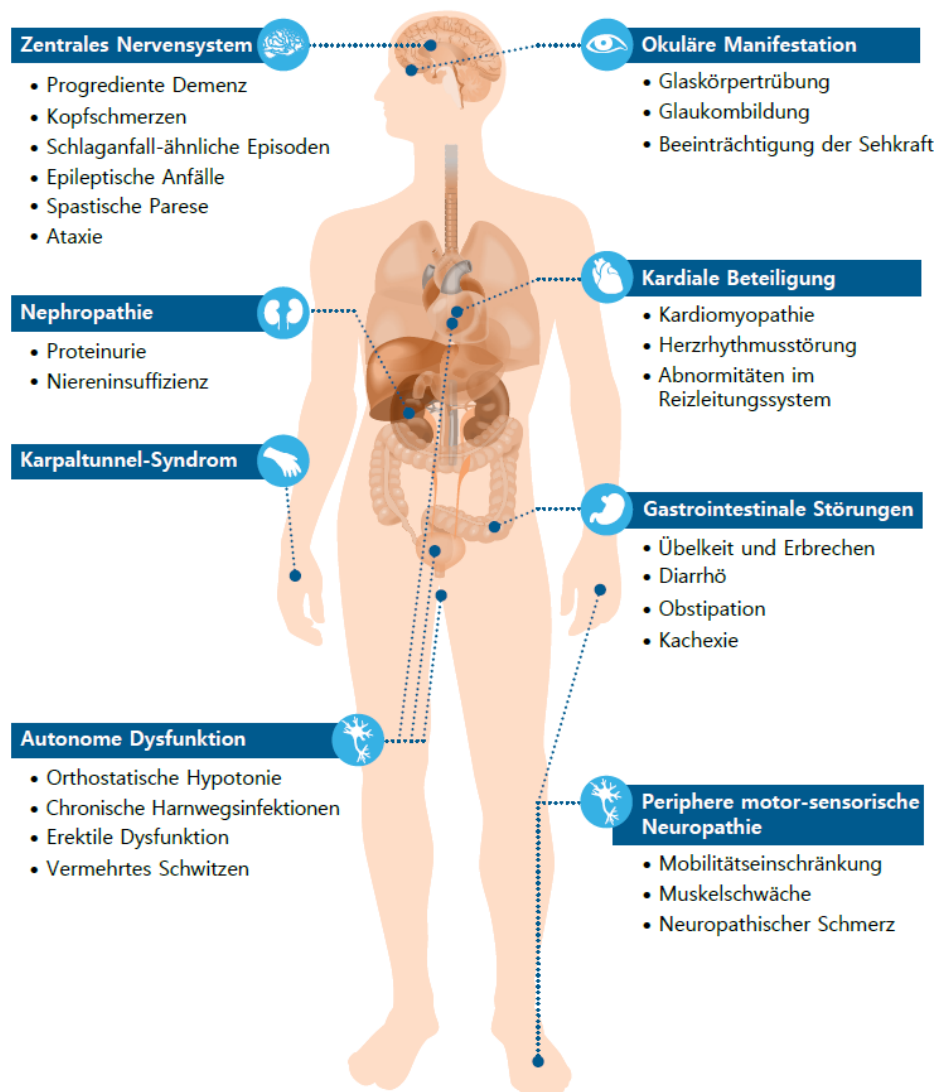


Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR-Amyloidose
hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Quelle: Abbildung modifiziert nach Gertz (2017) [16].

Diagnostische Verfahren und Verlaufskontrollen

Diagnose der Erkrankung

Aufgrund der Seltenheit sowie der multisystemischen Natur der hATTR-Amyloidose und der daraus resultierenden unspezifischen Symptome ist die korrekte und frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung eine enorme Herausforderung. Die betroffenen Patienten leiden oftmals mehrere Jahre unter den krankheitsbedingten Beschwerden, bevor sie eine korrekte Diagnose erhalten; im Vorfeld kommt es häufig zu vielfältigen Fehldiagnosen. Die meisten Patienten suchen drei bis vier Ärzte auf, bevor eine akkurate Diagnose gestellt wird [30]. Dabei vergehen im Durchschnitt vier Jahre zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie [15]. Eine frühzeitige akkurate Diagnose ist jedoch von großer Bedeutung für die Patienten, da eine in frühen Krankheitsstadien initiierte Therapie am effektivsten ist, insbesondere weil der Krankheitsverlauf ohne entsprechende therapeutische Maßnahmen rapide fortschreitend und irreversibel sein kann [3, 30, 49, 50].

Neben einer ausführlichen Anamnese, in der typische Symptome der hATTR-Amyloidose sowie die krankheitsbezogene Familienhistorie erfragt werden, ist eine umfassende klinische, insbesondere eine neurologische, kardiologische und gastroenterologische Untersuchung für die Diagnose entscheidend [3]. Typische Anzeichen einer hATTR-Amyloidose sind eine Neuropathie der kleinen peripheren Nervenfasern, eine sensorische oder sensomotorische axonale Neuropathie, eine autonome Neuropathie, eine Kardiomyopathie oder der Einsatz eines Herzschrittmachers, ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom sowie Erkrankungen des Auges, der Niere oder des Gastrointestinaltraktes [51].

Bei der neurologischen Untersuchung des Patienten werden verschiedene Tests zur Beurteilung motorischer und sensorischer Funktionen angewandt. Dabei soll untersucht werden, ob eine längenabhängige axonale sensorische oder sensomotorische Neuropathie, welche das Temperatur- und Schmerzempfinden in den Gliedmaßen beeinflusst, vorliegt. Zudem sollten weitere Tests wie eine quantitative Messung sensorischer und autonomer Funktionen einschließlich eines sudomotorischen Tests durchgeführt werden. Zur Überprüfung der autonomen Funktionen wird beispielsweise der lageabhängige Blutdruck (*Postural Blood Pressure*, PBP) oder der Puls bei tiefem Einatmen gemessen (*Heart Rate to Deep Breathing*, HRDB) [13, 51].

Ophthalmologische Untersuchungen werden empfohlen, um mögliche okuläre Manifestationen der Erkrankung zu identifizieren [30]. Zudem sollten die Patienten neben einer Elektrokardiographie (EKG) mittels bildgebender Verfahren auf eine kardiale Beteiligung der Erkrankung hin untersucht werden [52]. Zu den dafür verwendeten Methoden zählen die Echokardiographie, die Magnetresonanztomographie des Herzens sowie bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin, insbesondere die Szintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie [53]. Charakteristisch für Patienten mit einer durch eine hATTR-Amyloidose bedingten Kardiomyopathie sind beispielsweise ein in der Echokardiographie erkennbares Ventrikelseptum von über 12 mm Dicke oder das Muster eines Herzinfarkts in einer EKG-

Untersuchung, obwohl dieser nie vorgelegen hat (Pseudoinfarktzeichen), sowie Herzrhythmusstörungen [35, 54].

Auch kardiale Serum-Biomarker spielen bei der Diagnose der hATTR-Amyloidose eine Rolle, insbesondere die Biomarker NT-proBNP (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) und Troponin I sowie Troponin T [30, 35, 52, 53]. Erhöhte NT-proBNP-Werte sind bereits im frühen Stadium der Amyloid-Einlagerung ins Herzgewebe zu erkennen und liefern einen wichtigen Hinweis auf das Ausmaß der kardialen Beteiligung der Erkrankung [52]. Vor einiger Zeit wurde daher die Einführung eines neuen Systems zur Klassifizierung der Schwere der kardialen Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf Basis des Serumspiegels von NT-proBNP sowie der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) vorgeschlagen. In diesem von Gillmore et al. diskutierten Klassifizierungssystem wird ein NT-proBNP-Serumspiegel von ≤ 3000 ng/L und eine eGFR von ≥ 45 mL/min als Stadium 1 und ein NT-proBNP-Serumspiegel von > 3000 ng/L und eine eGFR von < 45 mL/min als Stadium 3 definiert, die dazwischenliegenden Werte dagegen als Stadium 2 [55].

Neben der Bestimmung von kardialen Markern wird empfohlen, die Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance sowie der Albuminkonzentration im Urin zu untersuchen, um das Ausmaß der renalen Beteiligung der Erkrankung zu evaluieren [13]. In einer Studie aus den Neunzigerjahren wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose im Durchschnitt zehn Jahre nach Einsetzen der neuropathischen Symptome dialysepflichtig [43]. Daher stellen renale Marker zusätzlich ein zuverlässiges Werkzeug dar, um die Progression der Krankheit zu evaluieren.

Ein histopathologischer Nachweis von Amyloid ist zur Diagnosestellung nicht zwingend notwendig, er kann aber besonders bei negativer Familienanamnese oder zur Abgrenzung anderer Ursachen für eine Polyneuropathie hilfreich sein [3, 56]. Hierzu wird eine Gewebebiopsie zum Nachweis der Amyloid-Ablagerungen im Gewebe mikroskopisch untersucht, und die Amyloid-Ablagerungen werden üblicherweise durch eine Kongorot-Gewebefärbung nachgewiesen. Als Material für die Biopsie eignet sich subkutanes Fettgewebe am Abdomen, Gewebe des Gastrointestinaltraktes (beispielsweise gastrische oder rektale Mukosa), der Speicheldrüsen, des *Nervus suralis* oder Gewebe anderer Organe mit möglicher Amyloidinfiltration (z. B. Herz oder Niere) [13, 30, 48]. Bei Patienten mit typischen Anzeichen und Symptomen sollte ein negatives histopathologisches Ergebnis einer Biopsie allerdings nicht zum Ausschluss der Diagnose einer hATTR-Amyloidose führen [13].

Die genetische Untersuchung der Patienten nimmt die wichtigste Rolle bei der Diagnosestellung der hATTR-Amyloidose ein, da dies die zuverlässigste Nachweismethode ist [30, 48]. Durch die DNA-Sequenzierung des *TTR*-Gens, dessen Mutation ursächlich für die hATTR-Amyloidose ist, können bereits über 99 % der krankheitsverursachenden Mutationen detektiert werden [13, 48]. Da es sich bei der hATTR-Amyloidose um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung handelt, wird im Allgemeinen beim Vorliegen einer entsprechenden familiären Krankheitsgeschichte empfohlen, zunächst Familienmitglieder ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) mittels einer genetischen Untersuchung auf spezifische Mutationen des *TTR*-Gens zu testen [48]. Asymptomatische Träger sollten darauf aufmerksam gemacht

werden, dass die Penetranz gerade in nicht-endemischen Gebieten und auch das Alter beim Einsetzen erster Symptome variabel ist [15].

Asymptomatische Mutationsträger

Nicht alle Träger eines mutierten *TTR*-Gens weisen Symptome einer hATTR-Amyloidose auf. Wird bei einem Patienten schon vor dem Einsetzen von Symptomen eine hATTR-Amyloidose-bedingende Mutation festgestellt, wird laut aktueller Literatur vorgeschlagen, nach dem *Predicted Age of Disease Onset* (PADO) -Konzept zu verfahren. Je nachdem, welche Mutation bei dem Patienten vorliegt und ob bzw. in welchem Alter Angehörige eine symptomatische hATTR-Amyloidose entwickelt haben, wird ein Alter (PADO) festgesetzt, zu dem sehr wahrscheinlich mit dem Einsetzen von Symptomen bei dem bisher asymptomatischen Mutationsträger zu rechnen ist. Anschließend soll spätestens zehn Jahre vor dem festgesetzten PADO mit einem jährlichen Monitoring des Patienten begonnen werden [57].

Da eine frühzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend für den Krankheitsverlauf sind, empfiehlt das Expertennetzwerk *European Network for TTR-FAP (ATTReUNET)* eine genetische Beratung und regelmäßige Überwachung asymptomatischer Mutationsträger [58]. In diesem Zusammenhang sind präsymptomatische Untersuchungen (*Presymptomatic Testing*, PST) des *TTR*-Gens bei Angehörigen eines an einer hATTR-Amyloidose erkrankten Patienten mit einem entsprechenden Risiko an vielen Referenzzentren sowie in lokalen genetischen Laboren möglich. Für Deutschland ist im Gendiagnostikgesetz festgehalten, dass betroffene Personen im Rahmen einer solchen prädiktiven genetischen Untersuchung ausführlich beraten und umfassend begleitet werden, und die genetische Testung auch erst nach einer angemessenen Bedenkzeit durchgeführt wird [59]. Eine regelmäßige Überwachung der sensorischen Funktionen, autonomen Dysfunktionen, kardialen Manifestationen sowie der Nierenfunktion asymptomatischer Mutationsträger wird ebenfalls befürwortet [58]. In einer aktuellen Empfehlung für den deutschsprachigen Raum wird aufgrund der Heterogenität der pathogenen *TTR*-Varianten zu einer mindestens jährlichen neurologischen Verlaufskontrolle bei asymptomatischen Mutationsträgern geraten [3].

Untersuchung des Krankheitsverlaufes

Historisch betrachtet hatte lange Zeit die FAP- bzw. PND-Klassifizierung den höchsten Stellenwert zur Beurteilung der Krankheitsprogression bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose. Diese Klassifizierungen bieten zwar den Vorteil, einfach und transparent zu sein, jedoch können sie Veränderungen der Symptomatik nur recht grob darstellen. Das führt dazu, dass in dieser Klassifizierung kleine, aber bedeutsame Veränderungen nicht abgebildet werden können [60].

Um die komplexe Symptomatik der hATTR-Amyloidose präziser einschätzen zu können und deren Progression besser abzubilden, wurde deshalb in den vergangenen 20 Jahren ein *Neuropathy Impairment Score* (NIS) -basiertes Bewertungssystem zur Beurteilung der Erkrankung etabliert und stetig weiterentwickelt. Bei der Erhebung des NIS werden vom Arzt Muskelschwäche, Reflexe und Empfindungsverlust bei Hitzeschmerz und Berührungsdruk gemessen. Ursprünglich für die Bewertung eines breiten Spektrums an Neuropathien gedacht,

wurde der NIS dann speziell für die hATTR-Amyloidose weiterentwickelt. Das Ergebnis dieser Entwicklung ist der mNIS+7, der neben Muskelschwäche, Reflexen und Empfindungsverlust zusätzlich Nervenleitgeschwindigkeit und autonome Dysfunktionen erhebt. Er ist somit das geeignetste Werkzeug, um ein breites Spektrum polyneuropathischer Symptome bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose quantitativ zu erfassen [60].

Da das Krankheitsbild zusätzlich von einer Vielzahl von Symptomen wie Schmerzen oder Empfindungsstörungen geprägt wird, ist die standardisierte Erfassung der Lebensqualität des Patienten und seiner Einschränkungen im alltäglichen Leben mittels validierter Instrumente wie dem patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogen Norfolk-QoL-DN oder dem ebenfalls patientenberichteten R-ODS für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs unabdingbar [3]. Dabei wurde der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen initial für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt, ist mittlerweile jedoch auch für die Indikation hATTR-Amyloidose validiert [61, 62]. Der Fragebogen R-ODS erfasst den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad anhand der alltäglichen Einschränkungen der Patienten in Bezug auf Alltagsaktivitäten und wurde bereits im Rahmen diverser Neuropathien validiert [3, 27].

Zusätzlich kann die Überprüfung der motorischen Funktion der Patienten mit dem T10MWT erfolgen, bei dem die Gehgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde über eine kurze Distanz von zehn Metern erhoben wird [63, 64]. Um mögliche gastrointestinale Störungen und/oder eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird zudem zur Überwachung des mBMI geraten, bei dem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [m²]) des Patienten mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird. Im Vergleich zum BMI kann so eine erhöhte Flüssigkeitsretention aufgrund von Ödemen kompensiert werden, die bei Patienten mit einer hATTR vermehrt auftreten können. Der mBMI spiegelt daher direkt den Ernährungszustand bzw. die Auszehrung des Patienten wider [3, 13].

Prognostische Faktoren bei Patienten mit hATTR-Amyloidose

Prognostische Faktoren sind Merkmale, über die sich Aussagen zum Verlauf einer Krankheit ableiten lassen. Aufgrund der großen genotypischen und phänotypischen Heterogenität variiert der Verlauf und somit die Prognose der hATTR-Amyloidose patientenindividuell. Prinzipiell können die prognostischen Faktoren in zwei Gruppen, in krankheitsspezifische (bzw. genetische) und patientenspezifische (bzw. nicht-genetische) prognostische Faktoren, unterteilt werden, wobei die Übergänge hier häufig fließend sind [3, 18, 48].

Ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn sowie das Geschlecht beeinflussen den Phänotyp und dadurch die Prognose der Erkrankung [18, 31]. So haben beispielsweise männliche Patienten, bei denen die krankheitsbedingte Symptomatik erst im fortgeschrittenen Alter ab 50 Jahren auftritt, ein höheres Risiko, eine Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz zu entwickeln [18]. Auch ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Beginn neurologischer Beschwerden und dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gilt als prognostisch ungünstig [65]. Allgemein ist die

Schwere der Neuropathie ein ungünstiger prognostischer Faktor, und Patienten mit einer fortgeschrittenen Neuropathie, d. h. einem FAP-Stadium 2/3, haben ein höheres Sterblichkeitsrisiko als Patienten in einem niedrigeren FAP-Stadium [66].

Weiterhin stellt ein niedriger mBMI einen prognostisch ungünstigen Faktor dar, da dieser Wert Ausdruck einer ausgeprägten Kachexie als Folge gastrointestinaler Beschwerden ist [15, 65]. Die Verschlechterung der Erkrankung sollte daher auch durch die Abnahme des mBMI verfolgt werden [3, 67].

Die Prognose der Erkrankung hängt auch entscheidend davon ab, ob eine kardiale Manifestation vorliegt [68]. So ist die kardiale Beteiligung, im Vergleich zu einer hauptsächlich polyneuropathischen Ausprägung der Erkrankung, mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit ab Diagnosestellung assoziiert [7, 8, 15, 69]. Die kardiale Manifestation steht wiederum mit bestimmten *TTR*-Genotypen in Verbindung [15, 25]. So wiesen in einer Studie Patienten mit einer V30M-Mutation, welche hauptsächlich mit einer Polyneuropathie assoziiert ist, ein höheres Gesamtüberleben auf als Patienten mit Kardiomyopathie-assoziierten Mutationen wie beispielsweise der V122I-Mutation [70]. Bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung wird besonders die NT-proBNP-Konzentration, auch im Zusammenspiel mit der eGFR, und eine Einteilung gemäß der NYHA-Klassifizierung herangezogen, um Aussagen über die Prognose der Erkrankung zu treffen [15, 55]. Auch der Spiegel des kardialen Troponins I, eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (Volumen der linksventrikulären Ejektionsfraktion) und diastolische Dysfunktion, die Größe des linken Vorhofs sowie eine Wandverdickung der linksventrikulären Hinterwand und des Interventrikularseptums gelten als prognostisch relevante Faktoren [8, 71].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der zugelassenen Indikation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) [1]. Diese umfasst erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Behandlung mit Vutrisiran ist dabei unabhängig von dem der Erkrankung zugrundeliegenden Genotyp sowie einer potenziellen Vorbehandlung der Patienten. Die Therapie mit Vutrisiran ist zudem bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose angezeigt, die einen gemischten Phänotyp mit polyneuropathischer Beteiligung aufweisen. Somit ist eine Behandlung mit Vutrisiran trotz der hohen genotypischen und phänotypischen Variabilität für ein weites Spektrum von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose indiziert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie und therapeutischer Bedarf

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist eine frühzeitige Diagnose, aber auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung der aggressiv progredient verlaufenden hATTR-Amyloidose angezeigt [2-4, 7, 57]. Der rasch fortschreitende Verlauf der hATTR-Amyloidose zeigt sich auch im Krankheitsverlauf von Patienten, die im Rahmen prospektiver klinischer Studien in placebokontrollierte Kontrollgruppen randomisiert wurden [72, 73].

Durch den multisystemischen Charakter der hATTR-Amyloidose ist es notwendig, bei der Verlaufskontrolle und der Behandlung der betroffenen Patienten einen multidisziplinären Ansatz zu verfolgen. Dabei ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [30]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [3]. Daneben werden die Patienten aber auch symptomatisch betreut, insbesondere bei einem sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium; außerdem werden beispielsweise Schädigungen an Herz, Niere oder Augen adressiert [3, 30].

Lange war eine Lebertransplantation neben einer rein symptomatischen Therapie der Behandlungsstandard in der hATTR-Amyloidose. Mittlerweile gibt es in der EU jedoch drei auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhende zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie: Tafamidis (Vyndaqel[®]), Inotersen (Tegsedi[®]) und Patisiran (Onpattro[®]). Die verschiedenen Therapieansätze werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Lebertransplantation

Vor der Einführung zielgerichteter Arzneimitteltherapien für die hATTR-Amyloidose galt eine orthotope Lebertransplantation als nichtmedikamentöse Standardbehandlung [3, 15, 30, 74]. Dabei ist die Lebertransplantation keine kurative Behandlung, vor allem, da die Erkrankung aufgrund der Anlagerung von weiterhin in der Spenderleber produziertem Wildtyp-TTR an bereits bestehende Amyloidfibrillen weiter fortschreiten kann [3, 13, 15, 30, 74-76].

Darüber hinaus kommt nicht jeder Patient für eine Transplantation in Frage, und die Entscheidung für einen solchen Eingriff muss immer eine Einzelfallentscheidung basierend auf dem Krankheitsstadium, der Vorbelastung des Patienten, den Begleiterkrankungen und der kardialen Manifestation bleiben [3, 13, 74]. Generell ist die Lebertransplantation eine höchst invasive und risikoreiche Methode, und die Patienten sind auf die lebenslange und konsequente Einnahme von Immunsuppressiva angewiesen und erleiden die damit verbundenen Langzeitkomplikationen [13, 15, 77-79]. Allgemein wird eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 7 % bis 25 % für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie nach einer Lebertransplantation berichtet [15]. Sofern die Erkrankung bereits fortgeschritten ist, also in der

Regel ab einem FAP-Stadium 1 oder einer NYHA-Klasse > 1, wird die Durchführung einer Lebertransplantation nicht mehr empfohlen [13, 30]. Daneben gibt es weitere prognostisch ungünstige Faktoren für eine Lebertransplantation wie eine Nicht-V30M-Mutation oder einen späten Krankheitsbeginn [13, 30, 75, 80]. Insgesamt ist durch die Verfügbarkeit der zielgerichteten Arzneimitteltherapien die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen global deutlich gesunken [52]. So ist die Lebertransplantation als hochgradig invasive und risikobehaftete Therapieoption mit den hier geschilderten Limitationen und einer darüber hinaus begrenzten Anzahl an Spenderorganen mittlerweile als *ultima ratio* zu sehen und hat daher auch in Deutschland an Relevanz verloren [3].

Tafamidis

Der Wirkstoff Tafamidis ist mit der Wirkstärke 20 mg zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Während die modernen zielgerichteten medikamentösen Therapien die Produktion des TTR-Proteins reduzieren, beruht das Wirkprinzip von Tafamidis darauf, die TTR-Tetramere zu stabilisieren, ohne jedoch die TTR-Produktion selbst zu vermindern [81]. Weil keine umfassenden Daten vorgelegt werden konnten, wurde Tafamidis in der EU unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen [82]. In den USA wurde ein *Complete Response Letter* erteilt, in dem vor allem eine zweite Wirksamkeitsstudie gefordert wurde [83]; eine Zulassung für Patienten mit einer Polyneuropathie besteht für den Wirkstoff Tafamidis in den USA bis heute nicht [84].

In der pivotalen Studie Fx-005 für Tafamidis wurden ausschließlich Patienten mit einer V30M-Mutation berücksichtigt. Zu Studienbeginn hatten die Patienten ein durchschnittliches Alter von 39,8 Jahren in der Tafamidisgruppe bzw. 38,4 Jahren in der Placebogruppe und eine nur geringe Krankheitssymptomatik mit einem NIS-LL-Wert von 8,4 bzw. 11,4 von maximal 88 Punkten [82]. Daher und basierend auf Informationen der öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente ist davon auszugehen, dass alle Patienten Träger einer *early-onset*-Variante der V30M-Mutation waren und eine Polyneuropathie des Stadiums 1 hatten. Beide co-primären Endpunkte – eine Responderanalyse des NIS-LL sowie die Änderung der Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN – zeigten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Tafamidis und Placebo für die ITT-Population zu Monat 18 der Studie. Im Durchschnitt konnte keine Verbesserung anhand dieser zentralen Endpunkte unter Tafamidis im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war akzeptabel, mit vergleichbaren Häufigkeiten von UE in beiden Behandlungsgruppen [85, 86].

In der ersten Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis gegenüber Placebo fest aufgrund des geringen Effekts, der anhand des NIS-LL im Rahmen sekundärer Analysen in der Zulassungsstudie gezeigt wurde. Dabei geht der G-BA auch auf die Limitationen dieser Ergebnisse im Kontext der geringen Ausprägung der Krankheitssymptomatik sowie der Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer *early-onset*-V30M-Mutation ein [87, 88]. In der aktuellen Neubewertung von Tafamidis wurde

gegenüber der zVT Patisiran kein Zusatznutzen zugesprochen, da keine entsprechende Evidenz vorgelegt wurde [89].

Auch unter Einbeziehung weiterer klinischer Evidenz konnte beobachtet werden, dass die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis einen Krankheitsprogress hat, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [82, 85, 90-94]. In einer retrospektiven Auswertung des Amyloidose-Zentrums des Universitätsklinikums Heidelberg zeigten 36 (56,3 %) von 64 Patienten eine Krankheitsprogression unter Tafamidis nach durchschnittlich 28,6 Monaten. Dabei war das Fortschreiten der Erkrankung abhängig von der Schwere der neurologischen Erkrankung der Patienten bei Therapiebeginn und lag bei $34,6 \pm 21,9$ Monaten für Patienten mit einem PND-Wert von I im Vergleich zu $25,8 \pm 16,6$ Monaten für Patienten mit einem PND-Wert von II [95]. Im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Tafamidis, das die pathogenen TTR-Tetramere zwar stabilisiert, aber nicht die TTR-Proteinbiosynthese inhibiert, ist dabei zu beachten, dass sich TTR auch in seiner tetrameren Form als Amyloidfibrillen ablagern kann [12].

Insgesamt spielt Tafamidis im Vergleich zu den anderen Arzneimitteltherapien eine eher untergeordnete Rolle in der therapeutischen Strategie zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie.

Inotersen

Der Wirkstoff Inotersen ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose. Als Antisense-Oligonukleotid fördert Inotersen gezielt den Abbau der TTR-mRNA und hemmt so letztlich die TTR-Proteinbiosynthese [96]. Der Wirkstoff wurde in der EU in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [97].

In der pivotalen Studie NEURO-TTR wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation eingeschlossen. Für die co-primären Endpunkte Änderung des mNIS+7 bzw. des Norfolk-QoL-DN wurde ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Inotersen im Vergleich zu Placebo von Baseline zu Woche 66 festgestellt. Dabei konnte Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht aufhalten oder gar verbessern. Auch die Lebensqualität verbesserte sich in der Inotersengruppe im Vergleich zu Baseline nicht. Des Weiteren lag ein Vorteil für Inotersen im Vergleich zu Placebo für die Änderung der Summenskala PCS des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 vor [73].

Unter Inotersen kam es in der Studie NEURO-TTR zu fünf Todesfällen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier dieser Todesfälle standen mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Außerdem wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende Ereignisse einer Glomerulonephritis bzw. Thrombozytopenie berichtet, und einer der Todesfälle war auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen [73]. Diese Ereignisse wurden als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert, und es liegen

dementsprechende Kontraindikationen vor. Daher muss die Thrombozytenzahl der Patienten bei einer Behandlung mit Inotersen in der Regel mindestens alle zwei Wochen überprüft werden, und zudem sollen auch die Nierenfunktion sowie die Leberwerte regelmäßig überwacht werden. Zur Kommunikation dieser Risiken muss den Patienten eine entsprechende Patienten-Informationskarte zur Verfügung gestellt werden [96, 98].

In seiner Nutzenbewertung stellte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Inotersen aufgrund des Vorteils in der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36 fest, gleichzeitig aber auch einen höheren Schaden unter Inotersen in Bezug auf UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten [99].

In der offenen Extensionsstudie NEURO-TTR OLE wurde in einer Interimsanalyse berichtet, dass die Patienten zwar nach wie vor von der Behandlung mit Inotersen profitierten, aber über einen Gesamtzeitraum von 39 Monaten einen stetig anhaltenden Progress ihrer Polyneuropathie und eine weitere Verschlechterung ihrer Lebensqualität zeigten [100].

Patisiran

Patisiran ist angezeigt zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Das Wirkprinzip basiert auf dem Mechanismus der RNA-Interferenz, und Patisiran inhibiert als siRNA spezifisch die TTR-Proteinbiosynthese [101]. Der Wirkstoff wurde in der EU in einem beschleunigten Verfahren zugelassen [102].

In der pivotalen Studie APOLLO wurden Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie, überwiegend der Stadien 1 oder 2, unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation eingeschlossen. Unter Patisiran stabilisierte oder verbesserte sich sowohl die Polyneuropathie als auch die Lebensqualität bei einem gegenüber Placebo signifikant höheren Anteil der Patienten, und die Endpunkte mNIS+7 und Norfolk-QoL-DN zeigten zu Monat 18 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Patisiran. Darüber hinaus konnte für Patisiran ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt über ein breites Spektrum weiterer Wirksamkeitsendpunkte hinweg festgestellt werden, im Konkreten für die Gehgeschwindigkeit (T10MWT), die autonomen Funktionsbeeinträchtigungen (COMPASS-31), den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), den Ernährungszustand (mBMI) und den Invaliditätsgrad (R-ODS) [72, 103].

Des Weiteren wurde ein akzeptables Sicherheitsprofil für Patisiran berichtet. Die Häufigkeiten von schweren UE, SUE und Todesfällen waren vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für keinen Todesfall berichtet. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten seltener unter Patisiran im Vergleich zur Placebogruppe auf [72].

In der Nutzenbewertung durch den G-BA wurde für Patisiran ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß auf Basis statistisch signifikanter und größtenteils klinisch relevanter Vorteile für die Endpunkte T10MWT, COMPASS-31, EQ-5D-VAS, R-ODS, Norfolk-QoL-DN und Therapieabbrüche aufgrund von UE festgestellt [103].

Eine Stabilisierung der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes wurde auch über den Zeitraum der pivotalen Studie hinaus beobachtet, wie Interimsdaten zur offenen Extensionsstudie nach insgesamt 30 Behandlungsmonaten mit Patisiran zeigen [104].

Trotz dieser hohen und anhaltenden Wirksamkeit adressiert Patisiran nicht den gesamten therapeutischen Bedarf von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie. So kann die 3-wöchentliche Gabe von Patisiran mittels Infusion eine große Belastung für den Patienten darstellen. Diese Infusionen bedingen regelmäßige und zeitintensive Arztbesuche, oft in spezialisierten Infusionszentren. Zudem müssen die Patienten mindestens 60 Minuten vor der Infusion mit einer Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern behandelt werden, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (*Infusion-Related Reaction*, IRR) zu minimieren. Zudem wird empfohlen, die intravenöse Gabe von Patisiran über einen Zeitraum von etwa 80 Minuten zu erstrecken. Dazu kommt, wenn klinisch angezeigt, eine Nachbeobachtungszeit [101]. Auch wenn Patisiran ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und weniger Studienabbrüche im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen waren [72], sind die IRR als einziges wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt [105], und es gibt bei der Gabe von Patisiran das Risiko beispielsweise einer Paravasation oder Phlebitis [101]. Außerdem kann bei einem schlechten peripheren Venenzugang die Notwendigkeit eines Dauerkatheters bestehen – eine potenzielle zusätzliche Belastung für den Patienten.

Therapeutischer Bedarf

Zusammenfassend zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor allem unter Tafamidis, aber auch unter Inotersen ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung. Zudem müssen sich mit Inotersen behandelte Patienten einem regelmäßigen Monitoring ihrer Thrombozyten-, Nieren und Leberwerte unterziehen, und es liegen auch dementsprechende Kontraindikationen für eine Behandlung mit Inotersen vor. Unter Patisiran wiederum können die klinischen Symptome zwar stabilisiert oder sogar umgekehrt und die Krankheitsprogression aufgehalten werden, allerdings ist die Anwendung von Patisiran durch das Risiko von IRR und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Prämedikation eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund besteht also bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie insgesamt weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und sichere krankheitsmodifizierende Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit zeigt, gleichzeitig aber die Limitationen adressiert, die sich aus der intravenösen Anwendung von Patisiran mit einem dreiwöchigen Dosierungsintervall (q3w) ergeben.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vutrisiran

Das Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen. Wie Patisiran handelt es sich bei Vutrisiran um eine siRNA, die mittels RNA-Interferenz gezielt die TTR-Biosynthese unterbindet [1]. Dabei wurde Vutrisiran aber auf Basis der von Alnylam entwickelten *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC) -Technologie entwickelt und beruht

außerdem auf dem N-Acetylgalactosamin (GalNAc) -Verfahren. Dabei dient das GalNAc-Verfahren der zielgerichteten Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten. Zur Stabilisierung dieser GalNAc-siRNA-Konjugate gegenüber Nukleinsäure-spaltenden Enzymen (Nukleasen) wird die ESC-Technologie eingesetzt. Diese beruht auf chemischen Modifikationen der siRNA, ohne dabei die Interferenz-Aktivität der siRNA zu beeinträchtigen. Mittels der Kombination beider Technologien (ESC-GalNAc-Konjugat-Technologie) ist eine effektive und einfache subkutane Anwendung von Vutrisiran alle drei Monate möglich [1, 106].

Dabei zeigt Vutrisiran statistisch signifikante Vorteile gegenüber der externen Placebogruppe aus der Studie APOLLO. Des Weiteren wurde in der Studie HELIOS-A die Nicht-Unterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels demonstriert. Insgesamt wurde eine vergleichbar hohe Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran berichtet (siehe auch Modul 4 dieses Dokuments) [107].

Gegenüber Tafamidis ist Vutrisiran, wie auch die Wirkstoffe Inotersen und Patisiran, für eine breitere Patientenpopulation in Bezug auf die Stadien der Polyneuropathie zugelassen [1, 81]. Im Gegensatz zur pivotalen Studie Fx-005 für Tafamidis, in die vermutlich ausschließlich Träger einer *early-onset*-Variante der V30M-Mutation eingeschlossen waren, wurden in die pivotalen Studie HELIOS-A für Vutrisiran außerdem Patienten mit insgesamt 22 verschiedenen *TTR*-Genotypen eingeschlossen. Dabei waren die häufigsten Nicht-V30M-Mutationen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % die Genotypen T60A, E89Q und A97S. Gegenüber der externen Kontrollgruppe konnte ein konsistenter und signifikanter Behandlungseffekt für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 demonstriert werden [107], sodass auch Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 2 von der Behandlung mit Vutrisiran profitieren, die für eine Therapie mit Tafamidis nicht indiziert sind. Darüber hinaus wurde der Behandlungseffekt von Vutrisiran auch nicht durch eine potenzielle vorhergehende Behandlung mit einem *TTR*-Tetramer-Stabilisator oder in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden *TTR*-Mutation beeinflusst [107]. Und ähnlich wie für Patisiran wurde auch für Vutrisiran eine Stabilisierung oder für einige Patienten sogar eine Verbesserung der Polyneuropathie (mNIS+7), der Lebensqualität (Norfolk-QoL-DN), der Gehgeschwindigkeit (T10MWT) und des Ernährungszustandes (mBMI) zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline berichtet [107], während die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome erleidet, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [82, 85, 90-94].

Im Gegensatz zu Inotersen sind keine Kontraindikationen für Vutrisiran berichtet [1], während Inotersen nicht angezeigt ist bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $100 \times 10^9/L$ oder einem Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin von ≥ 113 mg/mmol vor Behandlungsinitiierung sowie bei einer eGFR von < 45 mL/min/1,73m² und schweren Leberfunktionsstörungen [96]. Somit ist eine größere Patientenpopulation mit Vutrisiran im Vergleich zu Inotersen behandelbar. Darüber hinaus ist für die Therapie mit Vutrisiran kein mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehendes regelhaftes Monitoring angezeigt [1]. Dagegen ist bei der Gabe von Inotersen ein aufwändiges, für den Patienten belastendes und mit Arztbesuchen verbundenes Monitoring der Thrombozytenzahlen in einem mindestens

zweiwöchigem Intervall sowie eine regelmäßige Überwachung des Protein-Kreatinin-Quotienten, der eGFR und der Leberenzyme erforderlich [96]. Der Unterschied im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil beider Wirkstoffe zeigt sich auch in den unterschiedlichen Abbruchraten im Rahmen der jeweiligen pivotalen Studien. So wurden in der Studie NEURO-TTR bei 22 % der Patienten vergleichsweise mehr Therapieabbrüche unter Inotersen berichtet als in der Placebogruppe mit insgesamt 13 % der Patienten [73]. In der Studie HELIOS-A brachen hingegen nur 4,1 % der Patienten unter Vutrisiran die Behandlung ab, in der externen Placebogruppe der Studie APOLLO waren dies insgesamt 37,7 % der Patienten [72, 107]. Ein Zusammenhang der Therapieabbrüche mit der Gabe von Vutrisiran wurde für keinen Patienten berichtet [107, 108].

Im Vergleich zu einer Behandlung mit Patisiran [101] besteht bei der Therapie mit Vutrisiran keine Notwendigkeit einer Prämedikation, da die subkutane Injektion das Risiko von IRR ausschließt. Die Gabe von Vutrisiran erfolgt dabei nur einmal alle drei Monate, und die Anwendung kann innerhalb kurzer Zeit durch eine medizinische Fachkraft vorgenommen werden. Mit der subkutanen Anwendung von Vutrisiran entfällt so auch die aufwändige und zeitintensive Anwendung in speziellen Infusionszentren, wie sie unter Patisiran notwendig ist [1]. Daraus ergeben sich auch deutlich weniger Arztbesuche für den Patienten: Bei Patisiran stehen 16–18 arzneimittelbezogene Besuche pro Jahr an, bei Vutrisiran sind dies lediglich vier Besuche pro Jahr. Und während bei Patisiran das Risiko von IRR und Paravasationen besteht [101, 105], hatten die Reaktionen an der Injektionsstelle (*Injection Site Reaction*, ISR) unter Vutrisiran eine lediglich leichte Ausprägung und traten nur vorübergehend auf [107]. Auch die Häufigkeit der schweren und schwerwiegenden UE in der Studie HELIOS-A war unter Vutrisiran statistisch signifikant geringer als unter Patisiran (siehe Modul 4 dieses Dokuments).

Insgesamt stellt Vutrisiran (Amvuttra[®]) also eine hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigt Vutrisiran eine mit Patisiran mindestens vergleichbare Wirksamkeit, weist aber gleichzeitig patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran auf. Darüber hinaus zeichnet sich Vutrisiran durch eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis aus. Vutrisiran ist gut verträglich, und es fallen weder Prämedikationen noch ein aufwändiges Monitoring für die Anwendung von Vutrisiran an. Daher stellt Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich auch in der Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausdrückt [109].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist.

Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene Erkrankung, deren Auftreten in Deutschland nicht systematisch erfasst wird. So kann für epidemiologische Daten nicht auf entsprechende Registerdaten zurückgegriffen werden. Darüber hinaus liegen kaum oder gar keine valide Daten zur Schätzung der Prävalenz oder Inzidenz außerhalb endemischer Regionen oder Länder vor [3, 17, 23]. Für endemische Länder wie beispielsweise Portugal oder Schweden werden je nach Region Prävalenzen zwischen ungefähr 26 bis 1631 pro 1.000.000 Einwohner berichtet [23].

Deutschland zählt hingegen zu den nicht-endemischen Regionen der Erkrankung. Daher werden die nachfolgenden Angaben zur Schätzung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose auf den deutschsprachigen Raum fokussiert; Quellen zur Inzidenz der Erkrankung konnten hier nicht identifiziert werden.

In einer Umfrage von Hund et al. zum Zeitpunkt Februar 2016 wurden an deutschen und österreichischen Behandlungszentren ca. 350–400 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose berichtet, von denen 30 % eine vorwiegend polyneuropathische Ausprägung, 25 % eine hauptsächlich kardiale Symptomatik und 45 % eine gemischte Ausprägung zeigten [17]. Die Autoren selber weisen auf die Limitationen dieser Umfrage hin, die beispielsweise aufgrund der nicht vollständigen Erfassung aller Patienten einerseits und einer potenziellen Doppelerfassung andererseits beruhen.

In einer Publikation von Schilling et al. wird von einer geschätzten Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie von 5 pro 1.000.000 Einwohner in Deutschland ausgegangen, wobei gleichzeitig auf eine potenzielle Unterschätzung aufgrund nicht diagnostizierter Patienten hingewiesen wird [3]. Für diese Schätzung referenzieren die Autoren auf die bereits oben zitierte Umfrage von Hund et al. sowie auf Angaben aus dem Expertennetzwerk *ATTReuNET* aus dem Jahr 2014, die von Parman et al. publiziert wurden [18]. Hier sind für Deutschland 120 Fälle einer diagnostizierten und symptomatischen hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie berichtet, was umgerechnet einer Prävalenz von 1,49 pro 1.000.000 Einwohner entspricht.

In einer weiteren Studie von Auer-Grumbach et al. wurden in Österreich zwischen 2014–2019 Patienten mit einer ATTR-Amyloidose-assoziierten und hypertrophen Kardiomyopathie und/oder einer progressiven axonalen peripheren Neuropathie auf Mutationen im *TTR*-Gen getestet. So wurde eine Prävalenz der hATTR-Amyloidose, unabhängig von deren symptomatischer Ausprägung, von ungefähr 5 pro 1.000.000 Einwohner geschätzt [110]. Unter anderem aufgrund eines eingeschränkten Zugangs zu genetischen Tests in bestimmten

Regionen Österreichs wird dabei auch hier eine Unterschätzung der Prävalenz der Patienten als wahrscheinlich beschrieben wird.

Die für den deutschsprachigen Raum publizierten Prävalenzen für die hATTR-Amyloidose sind insgesamt also mit großen methodischen Unsicherheiten verbunden und beruhen in der Regel auf nicht-systematischen Umfragen. Außerdem wird nicht immer zwischen den verschiedenen klinischen Ausprägungen der hATTR-Amyloidose unterschieden; zudem finden sich Angaben zu den Anteilen der Patienten in den verschiedenen Stadien einer Polyneuropathie lediglich in der oben dargestellten Umfrage von Hund et al. [17]. Danach waren ca. 45 % der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie dem FAP-Stadium 1, weitere 25 % der Patienten dem FAP-Stadium 2 und 10 % der Patienten dem FAP-Stadium 3 zuzuordnen. Für die fehlenden 20 % der Patienten lagen dagegen keine entsprechenden Daten vor.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Sowohl das Alter bei der erstmaligen Ausprägung der Symptome als auch die Verteilung auf die Geschlechter stehen zumindest teilweise im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild und der zugrundeliegenden Mutation der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie. Dabei kann das Alter bei Krankheitsbeginn stark variieren [3, 17, 18]. Da die Verteilung der Mutationen regional unterschiedlich ist, lassen sich je nach Land unterschiedliche Angaben zum Manifestationsalter der Erkrankung finden. So wurde für Deutschland ein durchschnittliches Alter von 65,5 Jahren berichtet, zu dem die ersten Symptome auftraten bzw. eine Diagnose einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie gestellt wurde. Für das endemische Portugal, wo das Krankheitsgeschehen im Wesentlichen durch die *early-onset*-Variante der V30M-Mutation geprägt ist, wurde hingegen ein durchschnittliches Alter von 33,5 Jahren publiziert. Im Vergleich dazu findet sich in Schweden mit einer ebenfalls vorwiegenden Prävalenz der V30M-Mutation ein durchschnittliches Manifestationsalter von 56,7 Jahren [18]. Allgemein gesprochen kann sich die Erkrankung sehr variabel im Alter zwischen 20 und 80 zum ersten Mal ausprägen, für den deutschsprachigen Raum wird ein Bereich von 30–80 Jahren berichtet [17]. Auch bei der Verteilung der Prävalenz auf die Geschlechter ergeben sich Unterschiede in Abhängigkeit von der *TTR*-Mutation. Auch wenn aufgrund der autosomal dominanten Vererbung der hATTR-Amyloidose beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sein können, erkranken Männer insgesamt häufiger als Frauen [7, 13, 20].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Als genetisch bedingte Erkrankung hängt die Entwicklung der Prävalenz der hATTR-Amyloidose bzw. der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung im Wesentlichen von der Entwicklung des Bevölkerungsstands sowie der Diagnoseprävalenz ab. Eine wesentliche Veränderung der Gesamtbevölkerung wird nicht erwartet und ist in Hinblick auf die oben geschilderten Unsicherheiten bei den Angaben zur Prävalenz der hATTR-

Amyloidose zudem zu vernachlässigen. Da auch keine Angaben zur Diagnoseprävalenz identifiziert werden konnten, lässt sich dieser Einfluss auf die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten Jahren nicht beziffern. Insgesamt kann daher keine valide Aussage getroffen werden, ob wesentliche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz der hATTR-Amyloidose mit einer polyneuropathischen Ausprägung innerhalb der nächsten fünf Jahre in Deutschland zu erwarten sind. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher an dieser Stelle verzichtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vutrisiran (Amvuttra®)	ca. 410	ca. 360
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Datenlage zur Prävalenz der Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie stark eingeschränkt. Daher wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran auf Basis der Beschlussfassungen des G-BA vom

22.03.2019 für die Wirkstoffe Inotersen und Patisiran hergeleitet [99, 103]. Dazu hat der G-BA in den Tragenden Gründen dieser Beschlüsse [111, 112] eine eigene Neuberechnung der Patientenzahlen vorgenommen, die im Folgenden näher erläutert wird.

Grundlage der Neuberechnungen des G-BA ist die auf Basis des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) ermittelte Gesamtzahl von 673 GKV-Patienten im Jahr 2017. Diese Erhebung beruht auf Patienten, für die mindestens eine gesicherte ambulante oder stationär dokumentierte Diagnose mit diesem ICD-10-Code vorlag. Dabei wird davon ausgegangen, dass diese Patienten größtenteils an einer hATTR-Amyloidose erkrankt sind. Weiterhin zieht der G-BA die Veröffentlichung von Hund et al. [17] heran, um den Anteil der Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zu bestimmen. Auf Basis einer Umfrage an deutschen und österreichischen Behandlungszentren hatten dieser Publikation nach insgesamt 75 % der Patienten mit einer *TTR*-Mutation Polyneuropathien, und 70 % dieser Patienten konnten weiterhin den Stadien 1 oder 2 zugeteilt werden. Dabei wird sowohl von den Autoren der Publikation [17] als auch vom G-BA [111, 112] angemerkt, dass diese Umfrage Unsicherheiten unterworfen ist, beispielsweise aufgrund der nicht vollständigen Erfassung aller Patienten einerseits und einer potenziellen Doppelerfassung von Patienten andererseits. Trotz dieser Limitationen wurden die Angaben insgesamt von den klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung als repräsentativ bestätigt [113]. Aus diesen Überlegungen leitet der G-BA letztlich eine Gesamtzahl von ca. 350 Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ab (siehe Tabelle 3-4) und macht dabei darauf aufmerksam, dass aufgrund der unsicheren Datenlage unklar ist, ob diese Zahl über- oder unterschätzt ist [99, 103, 111, 112]. Im Herstellerdossier zur Neubewertung von Tafamidis nach Überschreitung der Umsatzgrenze für Orphan Drugs wird ebenfalls auf diese Überlegungen zurückgegriffen und die so ermittelte Patientenzahl dann auch im Beschluss des G-BA übernommen [89, 114].

Wie auch im Nutzendossier und Beschluss für Tafamidis umgesetzt, wird die aus dem Jahr 2017 stammende Zahl von 673 GKV-Versicherten mit einem ICD-10-Diagnosecode E85.1 auf den aktuellen Stand angepasst. Dazu wird die Gesamtzahl von 72.228.741 GKV-Versicherten im Jahr 2017 [115] mit den 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 [116] verrechnet, also ein Faktor von ca. 1,014 berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der oben geschilderten Anteile von 75 % Patienten mit einer Polyneuropathie und davon wiederum 70 % mit einer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 ergibt sich so insgesamt eine Anzahl von **ca. 360 GKV-Patienten in der Zielpopulation** von Vutrisiran (siehe Tabelle 3-4).

Um die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation zu berechnen, also einschließlich den Patienten außerhalb der GKV, erfolgt eine Hochrechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) listet als Jahresdurchschnitt für das Jahr 2020 eine Gesamtzahl von 73.274.131 GKV-Versicherten [116]. Bezogen auf eine Gesamtbevölkerung von 83.155.031 Menschen in Deutschland mit Stichtag zum 31.12.2020 [117] resultiert daraus ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,1 % im Jahr 2020. Als grobe Annäherung wird dieser Anteil auch für die Zielpopulation von Vutrisiran als

valide erachtet. Verrechnet man diesen Anteil mit der Zahl von ca. 360 GKV-Versicherten in der Zielpopulation, ergibt sich eine Anzahl von **ca. 410 Patienten in der Zielpopulation** von Vutrisiran, d. h. einschließlich nicht gesetzlich versicherter Patienten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®)

	Jahr	Faktor	Patientenzahl bzw. GKV-Versicherte ^a
Herleitung gemäß G-BA-Beschluss 2019^b			
GKV-Patienten mit ICD-10-Diagnosecode E85.1 ^b	2017	N/A	673 Patienten
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ^c	2016	ca. 75 %	505 Patienten
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^c	2016	ca. 70 %	353 (ca. 350) Patienten
Anpassung an den GKV-Versichertenstand 2020			
GKV-Versicherte	2017	2020 vs. 2017: ca. 1,014	72.228.741 ^d
	2020		73.274.131 ^e
GKV-Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^f	2020		358 (ca. 360) Patienten
Hochrechnung auf die gesamte Zielpopulation			
GKV-Versicherte	2020	88,1 % GKV-Versicherte	73.274.131 ^e
Gesamtbevölkerung			83.155.031 ^g
Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, einschließlich nicht in der GKV versicherter Patienten ^h	2020		407 (ca. 410) Patienten
<p>a: Es wird jeweils mit ungerundeten Werten gerechnet; die Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen gerundet dargestellt.</p> <p>b: Tragende Gründe und Beschluss des G-BA für Inotersen (Tegsedi®) und Patisiran (Onpatro®) [99, 103, 111, 112]</p> <p>c: Hund et al. (2018) [17]</p> <p>d: Jahresdurchschnitt 2017; Bundesministerium für Gesundheit (2018) [115]</p> <p>e: Jahresdurchschnitt 2020; Bundesministerium für Gesundheit (2021) [116]</p> <p>f: Basierend auf: $(673 \times 0,75 \times 0,70) \times (73.274.131 / 72.228.741)$</p> <p>g: Statistisches Bundesamt (2022) [117]</p> <p>h: Basierend auf: $(673 \times 0,75 \times 0,70) \times (73.274.131 / 72.228.741) \times (83.155.031 / 73.274.131)$</p> <p>GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ICD-10, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision</p>			

Die hier dargestellten Patientenzahlen unterliegen denselben Unsicherheiten, die bereits vom G-BA für seine eigene Berechnung angemerkt wurden [111, 112]. Generell stehen diese Patientenzahlen dabei nicht im Widerspruch zu den in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Quellen, bei

denen die Autoren selbst aufgrund der nicht-systematischen Datenerhebung und anderer Limitationen ebenfalls von teils großen Unsicherheiten ausgehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 360
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 wurden relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und Epidemiologie der Erkrankung über eine freie Internetsuche recherchiert.

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®) zu identifizieren, wurde auf den G-BA-Beschluss für die Arzneimittel Inotersen (Tegsedi®) bzw. Patisiran (Onpattro®) und die damit zusammenhängenden Quellen zurückgegriffen [17, 99, 103, 111-113]. Dabei erfolgte eine Anpassung auf den aktuellen Versichertenstand sowie eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung unter Verwendung offizieller Quellen des BMG sowie des Statistischen Bundesamtes [115-117].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. The Lancet Neurology; 10(12):1086-97.
3. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). DGNeurologie; 3(5):369-83.
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology; 85(8):675-82.

5. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM (2001): Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.
6. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. (2015): Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *Journal of Biological Chemistry*; 290(48):28932-43.
7. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
8. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. (2012): Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *European Heart Journal*; 33(9):1120-7.
9. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM (2010): Aboard transthyretin: From transport to cleavage. *IUBMB Life*; 62(6):429-35.
10. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 86(9):1036-43.
11. Buxbaum JN, Reixach N (2009): Transthyretin: the servant of many masters. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 66(19):3095-101.
12. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR (2020): Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*; 13:592644.
13. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
14. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. (2016): “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 21(1):5-9.
15. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
16. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*; 23(Suppl 7):S107-S12.
17. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. (2018): Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*; 45(08):605-16.
18. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. (2016): Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S3-13.
19. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC (2011): Rate of Progression of Transthyretin Amyloidosis. *American Journal of Cardiology*; 108(2):285-9.
20. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. (2019): Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 14(1):34.

21. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB (2013): THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*; 29(1):63-76.
22. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. (2015): Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*; 66(21):2451-66.
23. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. (2018): Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*; 57(5):829-37.
24. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. (2016): Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*; 23(4):209-13.
25. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. (2013): Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European Heart Journal*; 34(7):520-8.
26. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. (2018): Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *Journal of Community Genetics*; 9(1):93-9.
27. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T (2015): The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS[®]). *Journal of the Peripheral Nervous System*; 20(3):319-27.
28. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. (2018): Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurology and Therapy*; 7(2):349-64.
29. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, et al. (2013): Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology*; 260(12):3093-108.
30. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14-26.
31. Hund E (2012): Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *The Application of Clinical Genetics*; 5:37-41.
32. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ (2009): Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle & Nerve*; 40(3):363-70.
33. Damy T, Costes B, Haguège AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. (2016): Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *European Heart Journal*; 37(23):1826-34.
34. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*; 126(10):1286-300.
35. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. (2013): Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*; 106(10):528-40.

36. Damy T, Judge DP, Kristen AV, Berthet K, Li H, Aarts J (2015): Cardiac Findings and Events Observed in an Open-Label Clinical Trial of Tafamidis in Patients with non-Val30Met and non-Val122Ile Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*; 8(2):117-27.
37. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS (2015): Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Failure Reviews*; 20(2):163-78.
38. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*; 94(8):488-509.
39. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB (2014): THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 9(1):61.
40. Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Morita H, Sumita N, Ikeda S-I (2010): Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*; 17(1):32-5.
41. Zambarakji HJ, Charteris DG, Ayliffe W, Luthert PJ, Schon F, Hawkins PN (2005): Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. *British Journal of Ophthalmology*; 89(6):773.
42. Romero-Imbroda J, Sagrario-Fustero T, Del Canto-Pérez C (2017): Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *J Clin Neurol*; 13(4):444-6.
43. Lobato L, Rocha A (2012): Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 7(8):1337-46.
44. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, et al. (2015): CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 86(2):159-67.
45. Douglass C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN, Hadjivassiliou M (2007): A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 78(2):193-5.
46. Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, et al. (2004): Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 75(10):1463-6.
47. Shin SC, Robinson-Papp J (2012): Amyloid Neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*; 79(6):733-48.
48. Sekijima Y (2021): Hereditary Transthyretin Amyloidosis. [Zugriff: 17.06.2022]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/pdf/Bookshelf_NBK1194.pdf.
49. Adams D, on behalf of the European Network for TTR-FAP (ATTReUNET) (2016): Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S1–S2.
50. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. (2017): Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 88(5):457-8.

51. Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, et al. (2022): Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 93(6):668.
52. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M (2020): Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 16:109-23.
53. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*; 110(4):479-506.
54. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L, et al. (2015): Echocardiographic and Biohumoral Characteristics in Patients With AL and TTR Amyloidosis at Diagnosis. *Clinical Cardiology*; 38(2):69-75.
55. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European Heart Journal*; 39(30):2799-806.
56. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. (2021): Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of Neurology*; 268(6):2109-22.
57. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. (2019): Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*; 26(1):3-9.
58. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, et al. (2016): Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Current Opinion in Neurology*; 29:S27-S35.
59. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz (2021): Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
60. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. (2019): Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*; 405:116424.
61. Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI (2008): German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *Journal of Diabetes Science and Technology*; 2(6):1075-86.
62. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. (2014): Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 19(2):104-14.
63. Middleton A, Fritz SL, Lusardi M (2015): Walking Speed: The Functional Vital Sign. *Journal of Aging and Physical Activity*; 23(2):314-22.
64. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. (2014): Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait & Posture*; 39(3):852-8.
65. Suhr O, Danielsson Å, Holmgren G, Steen L (1994): Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *Journal of Internal Medicine*; 235(5):479-85.

66. Polydefkis M, Gillmore J, Dispenzieri A, Chen J, Sweetser MT, Vest J, et al. (2019): Risk Factors for Mortality in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of APOLLO and Global Open Label Extension Studies. *Journal of Cardiac Failure*; 25(8, Supplement):S96.
67. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR (2017): Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*; 55(3):323-32.
68. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux J-F, et al. (2016): Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*; 23(3):194-202.
69. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A (1999): Amyloidosis: Recognition, Confirmation, Prognosis, and Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*; 74(5):490-4.
70. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielski SJ, et al. (2013): Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid*; 20(4):263-8.
71. Lee M-H, Lee S-P, Kim Y-J, Sohn D-W (2013): Incidence, Diagnosis and Prognosis of Cardiac Amyloidosis. *Korean Circ J*; 43(11):752-60.
72. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):11-21.
73. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):22-31.
74. Hund E (2014): Hereditäre Transthyretin-Amyloidosen. *Der Nervenarzt*; 85(10):1291-7.
75. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD (2010): Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*; 75(4):324-7.
76. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P, Backman C, Ericzon B-G, Wijayatunga P, et al. (2011): Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*; 18(4):200-5.
77. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, et al. (2000): The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*; 123(7):1495-504.
78. Adams D (2013): Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 6(2):129-39.
79. Bispo M, Marcelino P, Freire A, Martins A, Mourão L, Barroso E (2009): High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant International*; 22(2):165-71.
80. Suhr OB, Larsson M, Ericzon B-G, Wilczek HE, on behalf of the Fsi (2016): Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*; 100(2):373-81.
81. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2011): Assessment report: Vyndaqel – International non-proprietary name: tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf.

83. Pfizer (2012): FDA Issues Complete Response Letter For Pfizer's Tafamidis Meglumine New Drug Application. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_issues_complete_response_letter_for_pfizer_s_tafamidis_meglumine_new_drug_application.
84. Pfizer (2019): Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
85. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. (2012): Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*; 79(8):785-92.
86. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. (2019): An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 20(4):473-81.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis – Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf.
90. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. (2016): Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*; 263(5):916-24.
91. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. (2013): Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*; 20(12):1539-45.
92. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. (2013): Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*; 6(6):1011-20.
93. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. (2016): Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*; 362:266-71.

94. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. (2017): Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*; 264(2):268-76.
95. Ungerer MN, Hund E, Purruicker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. (2021): Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*; 28(2):91-9.
96. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
97. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 6.7.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tegsedi - Inotersen" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_de.pdf.
98. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Tegsedi – International non-proprietary name: inotersen – Procedure No. EMEA/H/C/004782/0000. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach 3 35a SGB V – Inotersen. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
100. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. (2020): Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *European Journal of Neurology*; 27(8):1374-81.
101. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
102. Europäische Kommission (2018): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 10.06.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach 3 35a SGB V – Patisiran. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf.
104. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. (2021): Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-

- mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*; 20(1):49-59.
105. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Assessment report: Onpattro – International non-proprietary name: patisiran – Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000. [Zugriff: 28.06.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report.pdf).
106. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. (2021): Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 109(2):372-82.
107. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2022): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.
108. Alnylam Pharmaceuticals (2022): HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) – Clinical Study Report 2 – Month 18 Analysis for ALN-TTRSC02-002 (Vutrisiran) – Dated 10 January 2022. VERTRAULICH.
109. Europäische Kommission (2022): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 20.09.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec_156772_de.pdf.
110. Auer-Grumbach M, Retzl R, Ablasser K, Agis H, Beetz C, Duca F, et al. (2020): Hereditary ATTR Amyloidosis in Austria: Prevalence and Epidemiological Hot Spots. *Journal of Clinical Medicine*; 9(7)
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Wirkstoff Patisiran. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-389/2019-02-11_Wortprotokoll_Patisiran_D-391.pdf.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung

- der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). [Zugriff: 14.06.2022].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.
115. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf.
116. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020. [Zugriff: 16.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
117. Statistisches Bundesamt (2022): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Code 12411-0001 (Stichtag 31.12.2020). [Zugriff: 16.06.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patisiran (Onpatro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	1 Einnahme pro Tag	365	1 Einnahme pro Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Angaben zur Behandlung mit Vutrisiran wurden der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) entnommen [1].

Die empfohlene Dosis des Wirkstoffes beträgt 25 mg und wird als subkutane Injektion einmal alle drei Monate verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patisiran (Onpatro®)

Die Angaben zur Behandlung mit Patisiran wurden der Fachinformation von Patisiran (Onpatro®) entnommen [2].

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht (KG) und wird mittels intravenöser Infusion einmal alle drei Wochen verabreicht. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene maximale Dosis 30 mg Patisiran.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)

Die Angaben zur Behandlung mit Tafamidis wurden der Fachinformation von Tafamidis (Vyndaqel®) entnommen [3].

Die empfohlene Dosis von Tafamidis beträgt einmal täglich 20 mg als Weichkapsel per os. Die Angaben beziehen sich auf Tafamidis-Meglumin.

Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier und in den nachfolgenden Darstellungen zu den Therapiekosten nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	1 Einnahme pro Tag	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel[®]) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra [®])	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	4	25 mg	100 mg (4 Packungen à 25 mg Amvuttra [®])
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patisiran (Onpattro [®])	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	17,4	300 µg/kg KG ≙ 23,1 mg ^b	401,94 mg (52,2 Durchstechflaschen à 10 mg Onpattro [®])

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	365	20 mg	7.300 mg (12,17 Packungen mit 30 Weichkapseln à 20 mg Vyndaqel®)
<p>a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg herangezogen (Angaben des durchschnittlichen Körpergewichtes basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4]).</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KG, Körpergewicht</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Vutrisiran (Amvuttra®)

Gemäß Fachinformation [1] werden pro Gabe 25 mg Vutrisiran (Amvuttra®) subkutan verabreicht. Bei vier Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus ein Jahresverbrauch von 100 mg Vutrisiran pro Patient. Der Jahresverbrauch entspricht 4 Packungen à 25 mg Vutrisiran (Amvuttra®).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patisiran (Onpattro®)

Patisiran (Onpattro®) wird in Abhängigkeit des Körpergewichtes der zu behandelnden Patienten verabreicht. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung pro Gabe 300 µg/kg KG. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene maximale Dosis 30 mg Patisiran [2]. Hierdurch variiert der Verbrauch des Arzneimittels pro Behandlungstag sowie pro Jahr patientenindividuell. Zur Berechnung einer repräsentativen durchschnittlichen Dosierung von Patisiran (Onpattro®) wurden die Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht (77,0 kg) von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland zugrunde gelegt [4], woraus ein Verbrauch von 23,1 mg Patisiran pro Gabe resultiert. Bei 17,4 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus pro Patient ein Jahresverbrauch von 401,94 mg Patisiran (Onpattro®).

Aufgrund der begrenzten Haltbarkeit von Patisiran (Onpattro®) nach Verdünnung (16 Stunden bei 2 bis 8 °C oder Raumtemperatur [2]), ist anstatt des Milligramm-genauen Arzneimittelverbrauchs der Verbrauch an 10 mg-Durchstechflaschen (DFL) zur Berechnung des tatsächlichen Verbrauchs von Patisiran (Onpattro®) heranzuziehen. Je Verabreichung bzw. je Behandlungstag werden somit drei DFL mit Patisiran benötigt. Bei 17,4 Behandlungstagen im Jahr entspricht der Jahresverbrauch 52,2 DFL, bzw. Packungen, Patisiran (Onpattro®).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)

Gemäß Fachinformation wird Tafamidis (Vyndaqel®) einmal täglich als 20 mg-Weichkapsel eingenommen [3]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 7.300 mg Tafamidis. Dies entspricht 12,17 Packungen mit je 30 Weichkapseln Tafamidis (Vyndaqel®).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vutrisiran (Amvuttra®)	AMVUTTRA 25mg/0,5 mL Injektionslösung 1 St 25 mg PZN: 18111007 AVP: 133.305,30 €	125.691,03 € [1,77 € ^b ; 7.612,50 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patisiran (Onpatro®)	ONPATTRO 2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 10 mg PZN: 14362735 AVP: 8.845,67 €	8.339,32 € [1,77 € ^b ; 504,58 € ^c]
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	VYNDAQEL 20 mg Weichkapseln 30 St 20 mg PZN: 9275388 AVP: 13.080,68 €	12.335,16 € [1,77 € ^b ; 743,75 € ^c]
<p>a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Stand der Lauertaxe: 01.10.2022</p> <p>AVP, Apothekenverkaufspreis; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; PZN, Pharmazentralnummer</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden dem ABDA-Artikelstamm entnommen. Die Preisabfragen erfolgten letztmalig am 01.10.2022. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Vutrisiran (Amvuttra®) basiert auf dem vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreis zur Markteinführung und der Arzneimittelpreisverordnung [5]. Dabei wurde berücksichtigt, dass Vutrisiran (Amvuttra®) im Direktvertrieb vermarktet wird. Die für die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen AVP. Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers finden – soweit zutreffend – in der Kalkulation Berücksichtigung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel bzw. 5 % auf den für den Versicherten maßgeblichen Abgabepreis für sonstige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT berücksichtigt.

Die Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel wurden nur dann abgezogen, wenn diese in der Lauer-Taxe aufgeführt waren.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-9 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

3.3.3.1 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Behandlungsschema: Alle 3 Monate 25 mg			
	AMVUTTRA 25 mg Injektionslösung 1 Fertigspritze	125.691,03 € [1,77 € ^b ; 7.612,50 € ^c]	4 Packungen	502.764,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patisiran (Onpattro®)	Behandlungsschema: Alle 3 Wochen 300 µg/kg KG			
	ONPATTRO 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Stück	8.339,32 € [1,77 € ^b ; 504,58 € ^c]	52,2 Packungen	435.312,50 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Behandlungsschema: Einmal täglich 20 mg			
	VYNDAQEL 20 mg Weichkapseln 30 Stück	12.335,16 € [1,77 € ^b ; 743,75 € ^c]	12,17 Packungen	150.077,78 € ^d
<p>a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>d: Die Berechnung der Kosten erfolgt hier mittels der ungerundeten Packungsanzahl.</p> <p>Stand der Lauertaxe: 01.10.2022</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KG, Körpergewicht</p>				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-10 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit dieser Anzahl der benötigten Packungen wurden anschließend die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung von intravenösen Kortikosteroiden (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von oralem Paracetamol (500 mg)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von intravenösem H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
		Verabreichung von intravenösem H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)	1 je Behandlung bzw. pro Zyklus	17,4
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.				

hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachstehend werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT notwendig werden, näher ausgeführt. Entsprechend § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zVT bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (beispielsweise Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Für die Behandlung mit Patisiran (Onpattro®) ist laut Fachinformation eine Prämedikation notwendig, um das Risiko von IRR zu senken. Dabei sollte jedes der folgenden Arzneimittel am Tag der Infusion mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn verabreicht werden:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent),
- Orales Paracetamol (500 mg),
- Intravenöser H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent),
- Intravenöser H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent).

Bei Prämedikationspräparaten, die intravenös nicht verfügbar sind oder bei intravenöser Anwendung nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral verabreicht werden [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>	
Vutrisiran (Amvuttra®)	
Nicht zutreffend	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Patisiran (Onpattro®)	
Verabreichung von 10 mg Dexamethason i.v. PZN: 16199848	3,0300 € ^b
Verabreichung von 500 mg Paracetamol per os z.B. PZN: 423568	0,0680 € ^b
Verabreichung von 50 mg Diphenhydramin per os PZN: 2450983	0,1662 € ^b
Verabreichung von 385 mg ^c Cimetidin i.v. PZN: 4109633	3,5200 € ^b
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	
Nicht zutreffend	
<p>a: Alynlam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen.</p> <p>c: Patientenindividuelle Dosierung gemäß Fachinformation von Cimetidin [6] basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg, basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4], herangezogen.</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 01.10.2022</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-13: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Prämedikation

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vutrisiran (Amvuttra®)					
Nicht zutreffend					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Wirkstoff	Geforderte Wirkstärke gemäß Fachinformation	Auf dem Markt befindliche erstattungsfähige Packung, Wirkstärke und Einheit	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Verbrauch für die Ermittlung der Kosten pro Anwendung	Kosten pro Anwendung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran (Onpattro®)					
Dexamethason (intravenös)	10 mg	DEXAMETHASON PANPHARMA 5 mg/mL Injektionslösung 10 Ampullen PZN: 16199848 Festbetrag: 17,40 €	15,15 € [1,77 € ^d ; 0,48 € ^f]	2 Ampullen à 5 mg Wirkstoff	3,0300 € ^b
Paracetamol (oral)	500 mg	PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten 20 Stück PZN: 423568 Festbetrag: 1,50 €	1,36 € [0,08 € ^d ; 0,06 € ^f]	1 Tablette	0,0680 € ^b
Diphenhydramin (oral)	50 mg	EMESAN 50 mg Tabletten 50 Stück PZN: 2450983 Festbetrag: 8,75 €	8,31 € [0,44 € ^d]	1 Tablette	0,1662 € ^b
Cimetidin (intravenös)	385 mg ^c (5 mg/kg KG)	H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 mL Injektionslösung 10 Ampullen PZN: 4109633 AVP: 19,77 €	17,60 € [1,77 € ^d ; 0,40 € ^e]	2 Ampullen à 200 mg Wirkstoff	3,5200 € ^b
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a					
Nicht zutreffend					
<p>a: Alynlam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen.</p> <p>c: Patientenindividuelle Dosierung gemäß Fachinformation von Cimetidin [6] basierend auf dem Körpergewicht des Patienten. Zur Berechnung wurde das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland von 77,0 kg, basierend auf dem Mikrozensus 2017 [4], herangezogen.</p> <p>Angaben zu Rabattwerten:</p> <p>d: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>e: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>f: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>Stand der Lauer-Taxe: 01.10.2022</p> <p>AVP, Apothekenverkaufspreis; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KG, Körpergewicht; PZN, Pharmazentralnummer</p>					

Die Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten für Arzneimittel als zusätzlich notwendige GKV-Leistung (Tabelle 3-13) entspricht derjenigen für Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (siehe Abschnitt 3.3.3).

Für die Prämedikation von Onpattro® mit 10 mg Dexamethason i.v. als Kortikosteroid fallen Kosten pro Leistung von 3,0300 € (Verbrauch von zwei Dosen à 5 mg zu Kosten von je 1,5150 €) an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 3b berücksichtigt.

Für die Prämedikation mit 500 mg Paracetamol fallen Kosten pro Leistung von 0,0680 € an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 3b berücksichtigt.

Der H1-Blocker Diphenhydramin ist nicht als intravenöse Darreichungsform in Deutschland verfügbar. Daher wird, entsprechend der Fachinformation von Patisiran (Onpattro®), zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen auf die orale Darreichungsform zurückgegriffen. Für die Verabreichung von 50 mg Diphenhydramin als H1-Blocker fallen Kosten pro Leistung von 0,1662 € an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V berücksichtigt.

Der H2-Blocker Ranitidin ist in Deutschland nicht verfügbar. Daher wird, entsprechend der Fachinformation von Patisiran (Onpattro®), zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen auf den äquivalenten Wirkstoff Cimetidin zurückgegriffen. Für die Verabreichung von 385 mg Cimetidin als H2-Blocker fallen Kosten pro Leistung von 3,5200 € (Verbrauch von zwei Ampullen zu Kosten von je 1,7600 €) an. Zur Berechnung der Kosten für die GKV wurde der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Rabatt nach § 130a Abs. 1 berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Prämedikation Kortikosteroid	52,72 € ^b
		Prämedikation Paracetamol	1,18 € ^b
		Prämedikation H1-Blocker	2,89 € ^b
		Prämedikation H2-Blocker	61,25 € ^b
		Insgesamt	118,04 €
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Aplynam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>b: Abweichende Berechnung der Kosten pro Leistung an dieser Stelle mit vier Nachkommastellen und in der Multiplikation mit der Anzahl der Behandlungstage für die gerundeten Kosten pro Jahr auf zwei Nachkommastellen.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	502.764,12 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	502.764,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patisiran (Onpattro®)	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	435.312,50 €	118,04 €	Nicht zutreffend	435.430,54 €
Tafamidis (Vyndaqel®) ^a	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	150.077,78 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	150.077,78 €
a: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel®) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitige Versorgungssituation

Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen [1].

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung angezeigt [7-13]. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern [14]. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression [9].

In der EU standen bisher drei auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhende zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zur Verfügung. Tafamidis (Vyndaqel[®]) ist mit der Wirkstärke 20 mg zugelassen zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [3]; Inotersen (Tegsedi[®]) und Patisiran (Onpattro[®]) sind zugelassen zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [2, 15]. Diese Therapieansätze und ihre Limitationen werden weiter unten im Rahmen des Versorgungskontexts und der Patientenpräferenz zusammenfassend diskutiert.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche

In der Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra[®]) sind keine Patientengruppen benannt, für die eine Behandlung mit Vutrisiran kontraindiziert ist. Es besteht lediglich der Hinweis, dass das Arzneimittel nicht bei einer starken Überempfindlichkeit wie beispielsweise einer Anaphylaxie gegen den Wirkstoff oder die Hilfsstoffe angewendet werden sollte [1].

In der pivotalen Studie HELIOS-A haben 95,9 % der Patienten in der Vutrisirangruppe die Behandlung in der 18-monatigen randomisiert kontrollierten Studienphase abgeschlossen, sodass auf Basis dieser Daten nicht mit einem relevanten Anteil an Therapieabbrüchen unter Vutrisiran zu rechnen ist (siehe Modul 4) [16].

Versorgungskontext und Patientenpräferenz in der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie

Unter der Behandlung mit Tafamidis (Vyndaqel[®]) zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres [17-25]. Aufgrund der Einschränkung der Zulassung auf die Behandlung erwachsener Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1 [3], aber auch aufgrund der limitierten Wirksamkeit spielt Tafamidis

insgesamt im Vergleich zu den anderen Arzneimitteltherapien eine eher untergeordnete Rolle in der therapeutischen Strategie zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie.

Eine Behandlung mit Inotersen (Tegsedi®) kann das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn ebenfalls nicht aufhalten oder gar verbessern [13]. Auch langfristig zeigten Patienten unter Inotersen einen stetig anhaltenden Progress ihrer Polyneuropathie und eine weitere Verschlechterung ihrer Lebensqualität [26]. Außerdem kam es in der pivotalen Studie NEURO-TTR zu fünf Todesfällen unter Inotersen, während in der Placebogruppe kein Todesfall zu verzeichnen war; vier dieser Todesfälle standen mit einer Krankheitsprogression oder erkrankungsbezogenen Komplikationen in Verbindung. Des Weiteren wurden für jeweils drei Patienten schwerwiegende Ereignisse einer Glomerulonephritis bzw. Thrombozytopenie berichtet, und einer der Todesfälle war auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 und damit nicht auf eine krankheitsbezogene Komplikation zurückzuführen [13]. Mit Inotersen behandelte Patienten unterliegen einem regelmäßigen Monitoring der Thrombozytenzahl, der Nierenfunktion und der Leberenzyme, und es liegen dementsprechende Kontraindikationen vor [15].

Unter Patisiran (Onpattro®) stabilisieren oder verbessern sich sowohl die polyneuropathischen Symptome als auch die Lebensqualität bei einem gegenüber Placebo signifikant höheren Anteil der Patienten. Darüber hinaus konnte für Patisiran ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt über ein breites Spektrum weiterer Wirksamkeitsendpunkte hinweg festgestellt werden wie der Gehgeschwindigkeit, den autonomen Funktionsbeeinträchtigungen, dem Gesundheitszustand, dem Ernährungszustand und dem Invaliditätsgrad. Des Weiteren wurde ein akzeptables Sicherheitsprofil für Patisiran berichtet [12]. Eine Stabilisierung der neuropathischen Symptome, der Lebensqualität, der autonomen Funktionsbeeinträchtigungen und des Ernährungszustandes wurde auch auf Basis der Langzeitdaten beobachtet [27]. Allerdings bedingt die 3-wöchentliche Gabe von Patisiran mittels Infusion regelmäßige und zeitintensive Arztbesuche, oft in spezialisierten Infusionszentren. Zudem müssen die Patienten vor der Infusion mit einer Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern behandelt werden, um das Risiko von IRR zu minimieren [2]. Auch wenn Patisiran ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist [12], besteht bei der Anwendung von Patisiran das Risiko beispielsweise einer Paravasation oder Phlebitis [2]. Außerdem kann sich bei einem schlechten peripheren Venenzugang die Notwendigkeit eines Dauerkatheters ergeben, was eine potenzielle zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt.

Für Vutrisiran (Amvuttra®) wurde insgesamt eine mit Patisiran mindestens vergleichbare Wirksamkeit beobachtet, und ähnlich wie für Patisiran wurde auch unter Vutrisiran eine Stabilisierung oder Verbesserung der Polyneuropathie, der Lebensqualität, der Gehgeschwindigkeit und des Ernährungszustandes berichtet [16]. Für Vutrisiran liegen weder Kontraindikationen vor, noch ist ein mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehendes aufwändiges Monitoring angezeigt [1]. Im Gegensatz zu Patisiran besteht darüber hinaus bei der Therapie mit Vutrisiran keine Notwendigkeit einer Prämedikation, da die subkutane Injektion von Vutrisiran das Risiko von IRR ausschließt. Damit entfällt bei der Behandlung mit Vutrisiran auch die aufwändige und zeitintensive Anwendung in speziellen Infusionszentren, wie sie unter Patisiran notwendig

ist [1]. Vutrisiran ist gut verträglich [16], und gegenüber Patisiran wurden für Vutrisiran signifikant weniger schwere und schwerwiegende UE beobachtet (siehe auch Modul 4). Insgesamt stellt Vutrisiran daher eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie, der Limitationen der Therapiealternativen im Anwendungsgebiet und der Deckung des daraus abgeleiteten therapeutischen Bedarfs durch Vutrisiran ist anzunehmen, dass Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie dieser Patienten darstellt. Dabei lässt sich jedoch derzeit keine valide Abschätzung der Versorgungsanteile abgeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran (Amvuttra[®]) und der zVT basieren jeweils auf der aktuellen Fachinformation [1-3]. Für die Berechnung des Verbrauchs von Patisiran (Onpattro[®]) wurden die Angaben des Mikrozensus 2017 zum durchschnittlichen Körpergewicht von Männern und Frauen über 18 Jahren in Deutschland zugrunde gelegt [4].

Der Apothekenverkaufspreis von Vutrisiran (Amvuttra[®]) basiert auf dem vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreis zur Markteinführung und der Arzneimittelpreisverordnung [5]. Dabei wurde berücksichtigt, dass Vutrisiran (Amvuttra[®]) im Direktvertrieb vermarktet wird. Für Angaben zu den Kosten der zVT und den zusätzlichen GKV-Leistungen für Patisiran (Onpattro[®]) wurden die Preisinformation und jeweiligen Abschläge aus der Lauertaxe mit Stand vom 01.10.2022 herangezogen.

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den jeweils aktuellen Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel [1-3, 15], auf der Studienpublikation der Studie HELIOS-A [16] sowie auf der Fachliteratur im Anwendungsgebiet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel[®] 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Statistisches Bundesamt (2018): Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
5. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2870) geändert worden ist. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
6. ratiopharm GmbH (1990): H2Blocker-ratiopharm[®] 200 mg/2 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 22.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*; 85(8):675-82.
8. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
9. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.

10. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
11. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. (2019): Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*; 26(1):3-9.
12. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. (2018): Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):11-21.
13. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. (2018): Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 379(1):22-31.
14. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14-26.
15. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2022): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2011): Assessment report: Vyndaqel – International non-proprietary name: tafamidis meglumine – Procedure No. EMEA/H/C/002294. [Zugriff: 30.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyndaqel-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. (2012): Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*; 79(8):785-92.
19. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. (2019): An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 20(4):473-81.
20. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. (2016): Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *Journal of Neurology*; 263(5):916-24.
21. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, et al. (2013): Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *European Journal of Neurology*; 20(12):1539-45.
22. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. (2013): Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*; 6(6):1011-20.
23. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, et al. (2016): Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met

- and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *Journal of the Neurological Sciences*; 362:266-71.
24. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, et al. (2017): Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *Journal of Neurology*; 264(2):268-76.
 25. Ungerer MN, Hund E, Purruicker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. (2021): Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*; 28(2):91-9.
 26. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. (2020): Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *European Journal of Neurology*; 27(8):1374-81.
 27. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, et al. (2021): Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*; 20(1):49-59.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zu Anforderungen aus der Fachinformation zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) entnommen [1].

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Bei Patienten, die Amvuttra erhalten, wird zu einer Ergänzung mit Vitamin A in einer Dosis von ungefähr 2.500 IE bis 3.000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) geraten (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Dieses Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur zur Einmalanwendung bestimmt.

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

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

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

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat [Ph.Eur.], Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid [zur pH-Wert-Einstellung], Phosphorsäure [zur pH-Wert-Einstellung]).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Vitamin A-Mangel***

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

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

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

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

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro mL, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Vutrisiran mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen Wechselwirkungen verursacht oder durch sie beeinflusst wird oder die Aktivität von Transportern moduliert. Daher ist nicht zu erwarten, dass Vutrisiran klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufweist.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Amvuttra bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation). Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin A-Spiegels (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) und des Spiegels des thyroïdstimulierenden Hormons (TSH) erfolgen. Der Fötus muss engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vutrisiran in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Vutrisiran beim Tier in die Milch übergeht (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Amvuttra auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amvuttra hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Während des 18-monatigen Behandlungszeitraums der Studie HELIOS-A waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Amvuttra behandelten Patienten gemeldet wurden, Schmerzen in einer Extremität (15 %) und Arthralgie (11 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind als bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA unter der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgelistet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß folgenden Kategorien dargestellt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Tabelle 3-16: Nebenwirkungen, die bei Amvuttra gemeldet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^a	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Sehr häufig
	Schmerzen in einer Extremität	Sehr häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^b	Häufig
Untersuchungen	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
a: Umfasst Dyspnoe, Belastungsdyspnoe und paroxysmale nächtliche Dyspnoe b: Zu den gemeldeten Symptomen zählten blaue Flecken, Erythem, Schmerz, Pruritus und Wärme. Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, vorübergehend und führten nicht zum Behandlungsabbruch.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Während des 18-monatigen Behandlungszeitraums der Studie HELIOS-A entwickelten vier (3,3 %) der mit Amvuttra behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die ADA-Titer waren niedrig und vorübergehend, und es gab keine Anzeichen für Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder die pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Profile von Vutrisiran.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten je nach medizinischer Indikation auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin zu überwachen und auf angemessene Weise symptomatisch zu behandeln.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen von Vutrisiran (Amvuttra[®]) sind dem Anhang II der Produktinformation entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra[®]) liegen kein Annex IV und damit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zum Risk-Management-Plan für Vutrisiran (Amvuttra®) sind dem Anhang II der Produktinformation [2] und dem EPAR entnommen [3].

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Liste der Sicherheitsbedenken und risikominimierende Maßnahmen gemäß Risk-Management-Plan des EPAR

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Auswirkungen eines Vitamin A-Mangels, inklusive verzögerter Symptome • Überempfindlichkeitsreaktionen
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsicherheit (> 2 Jahre) • Gebrauch bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung • Gebrauch bei schwangeren Frauen und Auswirkungen auf die Schwangerschaft

Tabelle 3-18: Risikominimierende Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Risikominimierende Maßnahme	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Klinische Auswirkungen eines Vitamin A-Mangels, inklusive verzögerter Symptome	<u>Routinemaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Der sekundäre pharmakologische Effekt auf die Vitamin A-Spiegel im Serum wird in der SmPC, Abschnitt 4.4, 4.5, 5.1 und 5.3, sowie in der Gebrauchsinformation, Abschnitt 2, beschrieben. Rechtlicher Status: Verschreibungspflicht <u>Zusätzliche Maßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routineaktivitäten (zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und zur Signalerkennung):</u> <ul style="list-style-type: none"> Spezifisches gezieltes Follow-Up von Vitamin A-Mangel / okulärer Toxizität <u>Zusätzliche Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der Daten der randomisierten Behandlungsverlängerung der Studie HELIOS-A (HELIOS-A RTE) Datenauswertung der Studie ConTTRIBUTE^a
Überempfindlichkeitsreaktionen	<u>Routinemaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.3 und Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rechtlicher Status: Verschreibungspflicht <u>Zusätzliche Maßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routineaktivitäten (zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und zur Signalerkennung):</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der Daten der randomisierten Behandlungsverlängerung der Studie HELIOS-A (HELIOS-A RTE) Datenauswertung der Studie ConTTRIBUTE^a
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit (> 2 Jahre)	<u>Routinemaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.8 <u>Zusätzliche Maßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routineaktivitäten (zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und zur Signalerkennung):</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Auswertung der Daten der randomisierten Behandlungsverlängerung der Studie HELIOS-A (HELIOS-A RTE) Datenauswertung der Studie ConTTRIBUTE^a
Gebrauch bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung	<u>Routinemaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.2 und 5.2 <u>Zusätzliche Maßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routineaktivitäten (zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und zur Signalerkennung):</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Datenauswertung der Studie ConTTRIBUTE^a

Sicherheitsbedenken	Risikominimierende Maßnahme	Pharmakovigilanzaktivitäten
Gebrauch bei schwangeren Frauen und Auswirkungen auf die Schwangerschaft	<u>Routinemaßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.4, 4.6 und 5.3 und Gebrauchsinformation Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routineaktivitäten (zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und zur Signalerkennung):</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Datenauswertung der Studie ConTTRIBUTE^a
a: ConTTRIBUTE: A Global Observational Study of Patients With Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis (ATTR Amyloidosis) (ConTTRIBUTE), NCT04561518 SmPC, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Angaben der Fachinformation [1], des Anhangs II der Produktinformation [2] und des EU-RMP [3] von Vutrisiran (Amvuttra[®]) hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, weshalb die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Zielpopulation gemäß Zulassung gelten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Vutrisiran (Amvuttra®) basieren auf der Fachinformation [1], dem Anhang II der Produktinformation [2] sowie dem EPAR [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Alnylam Netherland B.V. (2022): Produktinformation – Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 20.09.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/anx_156772_de.pdf.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000. [Zugriff: 12.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist der September 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend – die Anwendung von Vutrisiran (Amvuttra[®]) erfordert keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, die nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version mit Stand vom 3. Quartal 2022 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) – Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 25.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.