

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit
Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren.....	23
1.	Bewertungsgrundlagen	23
2.	Bewertungsentscheidung	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2	Nutzenbewertung	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	32
5.2	Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH	45
5.4	Stellungnahme von Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	69
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz	73
5.6	Stellungnahme von Dr. Maike Dohrn	80
D.	Anlagen	99
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	99
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eplontersen am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Eplontersen nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eplontersen (Wainzua) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eplontersen:

- Vutrisiran

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet sind neben Eplontersen die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-Polyneuropathie Stadium 1), Inotersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Patisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
 - Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
 - Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023)
 - Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die Evidenzlage im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten ein Cochrane Review und zwei Leitlinien identifiziert werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei TTR-Silencer gegenüber TTR-Stabilisatoren bevorzugt werden. Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die TTR-Silencer Vutrisiran, Patisiran und Inotersen zugelassen. Zusätzlich ist der TTR-Stabilisator Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Patisiran wurde ein geringerer Nutzen gegenüber Vutrisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für den Wirkstoff Tafamidis konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt

zudem nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Zudem bemisst die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) laut schriftlicher Rückmeldung der orthotopen Lebertransplantation aufgrund moderner medikamentöser Alternativen keinen Stellenwert mehr bei.

Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Eplontersen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 eine Therapie mit Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Auch der Wirkstoff Tafamidis wird nicht (mehr) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen, da er in der deutschen Versorgungspraxis nur noch nachrangig im Vergleich zu Vutrisiran eingesetzt wird. Der Wirkstoff Patisiran stellt insbesondere aufgrund des festgestellten geringeren Nutzens gegenüber Vutrisiran ebenfalls keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eplontersen wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Bei der zulassungsbegründenden Studie NEURO-TTRansform handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einseitigem Cross-over. In der Studie wird Eplontersen gegenüber Inotersen untersucht. Somit liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran vor.

Auch wenn es sich bei Inotersen, wie auch bei Vutrisiran, um einen TTR-Silencer handelt, lässt ein Vergleich von Eplontersen mit Inotersen entgegen der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers keine Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zu.

Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Wainzua mit dem Wirkstoff Eplontersen.

Eplontersen ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Vutrisiran bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Daten der zulassungsbegründenden Studie Neuro-TTRansform dar, in der Eplontersen mit Inotersen verglichen wird. Aufgrund des somit fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Anzahl der Patientinnen und Patienten eine Spanne vor, wobei die Berechnung der Untergrenze dem Literaturansatz folgt. Die Bestimmung der Fälle in der zugrunde liegenden Literatur ist jedoch nicht ausreichend beschrieben und demnach nicht nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer stimmt im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme dieser Einschätzung zu und gibt an, dass die Berechnung mithilfe des Routinedatenansatzes, wie erfolgt bei der Berechnung der Obergrenze, vorzuziehen sei. Bei der Darstellung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mithilfe des Routinedatenansatzes orientiert sich der pharmazeutische Unternehmer an dem Vorbeschluss zu Patisiran² aus dem Jahr 2024.

Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch wird die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Berechnung mithilfe des Routinedatenansatzes als plausibel eingeschätzt. Insbesondere im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation und die Identifizierung unentdeckter ATTR-Amyloidosen kann sich eine höhere Anzahl in der Zielpopulation ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Wainzua (Wirkstoff: Eplontersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2025):

² Beschluss zu Patisiran vom 16.05.2024

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eplontersen sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte, sowie praktische Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eplontersen	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vutrisiran	Kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eplontersen	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	13,0	13,0 x 45 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vutrisiran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	4,0	4,0 x 25 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eplontersen	1 ILO	31 945,22 €	1,77 €	1 821,11 €	30 122,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vutrisiran	1 ILO	79 799,01 €	1,77 €	4 556,74 €	75 240,50 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut Fachinformation sollen Patientinnen und Patienten, die Eplontersen oder Vutrisiran erhalten, eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2 500 IE bis 3 000 IE oder 2 500 IE pro Tag erhalten. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung

nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in

Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Eplontersen (Wainzua); Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: März 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Wainzua handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im

Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (3,3 %).

Die der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde liegenden Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten Studien wird trotz verbleibender Unsicherheiten als plausibel erachtet. Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eplontersen beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Eplontersen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2025 23. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. September 2025 (BAnz AT 21.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eplontersen wie folgt ergänzt:**

Eplontersen

Beschluss vom: 16. Oktober 2025
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025
BAnz AT 11.11.2025 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. März 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vutrisiran

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-52) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

circa 360 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Wainzua (Wirkstoff: Eplontersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/wainzua-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eplontersen sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte sowie praktische Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eplontersen	391 590,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vutrisiran	300 962,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Eplontersen handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Oktober 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.11.2025 B5

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. April 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Eplontersen eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) -



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eplontersen
- **Handelsname:** Wainzua
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäre Amyloidose mit Polyneuropathie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1144

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 496,95 kB)

Modul 2

(PDF 505,20 kB)

Modul 3

(PDF 1,07 MB)

Modul 4

(PDF 11,95 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 757,20 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1209/>

01.08.2025 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Eplontersen (Wainzua)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Eplontersen: Vutrisiran

Stand der Information: Februar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 513,18 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,77 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eplontersen - 2025-05-01-D-1144*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eplontersen

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	21.08.2025
Alnylam Germany GmbH	14.08.2025
PD Dr. Katrin Hahn Universitätsmedizin Charité	21.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz Oberarzt für Neurologie Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neurochemie Stellvertretender Leiter des Amyloidosezentrums Niedersachsen Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Neurologie OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland Tel.: +49 511 532-3120 skripuletz.thomas@mh-hannover.de	22.08.2025
Dr. Maike Dohrn, Klinik für Neurologie Uniklinik RWTH Aachen	22.08.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Riemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Nitsche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Specht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Neimann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Alnylam Germany GmbH						
Fr. Dr. Becker	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bertrand	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
PD Dr. Katrin Hahn						
Fr. PD Dr. Hahn	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz						

Hr. Prof. Dr. Skrিপuletz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. Maíke Dohrn						
Fr. Dr. Dohrn	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Eplontersen (Wainzua®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden als AstraZeneca bezeichnet) hat am 23.04.2025 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Eplontersen (Handelsname: Wainzua®) eingereicht. Eplontersen ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN). Eplontersen ist ein krankheitsmodifizierender Wirkstoff, der die Bildung des krankheitsverursachenden Transthyretin-(TTR)-Proteins in der Leber hemmt und dadurch der pathologischen Ablagerung von fehlgefaltetem TTR entgegenwirkt. AstraZeneca hat zur Nutzenbewertung von Eplontersen die erforderlichen Nachweise gemäß § 35a SGB V vorgelegt. Die am 01.08.2025 veröffentlichte IQWiG-Bewertung kommt zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vutrisiran nicht belegt ist [1]. <u>AstraZeneca nimmt zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung:</u> Sowohl Eplontersen als auch Inotersen und Vutrisiran gehören der Wirkstoffklasse der Silencer an, wobei Eplontersen die zweite Generation der ASO (Antisense-Oligonukleotid) Silencer ist. Da keine direktvergleichende Studie zwischen Eplontersen und Vutrisiran vorliegt, ist die Darstellung der bestverfügbaren Evidenz zur Nutzenbewertung von Eplontersen gegenüber einem Vertreter der Silencer sachgerecht. Mit Eplontersen konnten klare klinische Vorteile	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Auch wenn es sich bei Inotersen, wie auch bei Vutrisiran, um einen TTR-Silencer handelt, lässt ein Vergleich von Eplontersen mit Inotersen entgegen der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers keine Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zu.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Inotersen gezeigt werden. <u>Des Weiteren werden folgende spezifische Aspekte adressiert:</u> • Validität des Vorgehens, die NEURO-TTRansform-Studie als Grundlage für die Nutzenbewertung von Eplontersen gegenüber der zVT Vutrisiran heranzuziehen: Kommentar zur Einschätzung des IQWiG in Kapitel I.1 (Seite I.6) sowie Kapitel I.3 (Seite I.9) [1]. • Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (vgl. Kapitel II.1, Seite II.9f): Einordnung der Kommentare des IQWiG zur Belastbarkeit der im Dossier angegebenen Schätzung [1]. • Anzahl der Patient:innen an deutschen Prüfstellen (vgl. Kapitel II.3, Seite II.16): Richtigstellung der Angaben zur ION682884-CS13 [1]. Einleitung Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) ist eine seltene, autosomal-dominante Erkrankung, die durch die Ablagerung fehlgefalteter TTR-Proteine in Nerven und Organen zu schwerwiegenden Schädigungen mit rascher Progredienz führt [2, 3]. Die Erkrankung führt zu starken körperlichen Einschränkungen und geht mit einem erheblichen Verlust der Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patient:innen einher. Unbehandelt verläuft die Erkrankung meist innerhalb von zehn Jahren tödlich [4]. Für die Behandlung der hATTR-PN stehen bislang zwei unterschiedliche Wirkstoffklassen zur Verfügung: TTR-Stabilisatoren (sog. „Stabilizer“) wie Tafamidis und TTR-Synthesehemmer (sogenannte „Silencer“) wie Patisiran, Vutrisiran, Inotersen und Eplontersen. Tafamidis stabilisiert bestehende TTR-Tetramere, kann aber die Amyloidbildung und somit das Fortschreiten der	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung nicht vollständig verhindern [5–8]. Zudem ist Tafamidis ausschließlich für Patienten im frühen Krankheitsstadium (Stadium 1) zugelassen [7]. Im Gegensatz dazu greifen die „Silencer“ direkt in die Krankheitsursache ein, indem sie die Produktion von TTR-Protein in der Leber hemmen. Patisiran und Inotersen gehören zur ersten Generation der „Silencer“. Patisiran wird ausschließlich intravenös verabreicht, was mit einem hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden ist und für Patient:innen eine erhebliche Belastung darstellen kann [9]. Bei Inotersen wiederum ist das Nutzen-Risiko-Profil individuell abzuwägen, insbesondere im Hinblick auf potenziell schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Thrombozytopenien oder Nierenfunktionsstörungen [10]. Die zweite Generation dieser Wirkstoffklasse (second generation TTR-silencer) umfasst Eplonersen und Vutrisiran, die gezielt weiterentwickelt wurden, um die Limitationen der Wirkstoffe der ersten Generation zu adressieren. Ein zentraler Fortschritt ist die N-Acetylgalactosamin-(GalNAc)-Konjugation: Die kovalente Bindung von GalNAc an den Wirkstoff ermöglicht eine spezifische, rezeptorvermittelte Aufnahme des Wirkstoffs in die Leberzellen, der Hauptquelle der TTR-Synthese [8]. Die zielgerichtete Wirkstoffabgabe in die Leber führt zu einer effizienteren und stabileren TTR-Suppression. Gleichzeitig reduziert die selektive Leberaufnahme die systemische Exposition und damit das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, was sich in einem insgesamt günstigeren Verträglichkeitsprofil widerspiegelt. Die zielgerichtete Wirkung erlaubt niedrigere Dosierungen und verlängerte Dosierungsintervalle, was die Therapielast für Patient:innen deutlich reduziert und die Adhärenz zur Behandlung verbessern kann. Eplonersen (Wainzua®) grenzt sich deutlich von den bisherigen Therapien zur Behandlung der hATTR-PN ab [8]. Im Vergleich zu Vutrisiran bietet die	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendung über einen Fertipgen einen klaren Vorteil. Während Vutrisiran als Fertigspritze appliziert wird, was insbesondere für motorisch eingeschränkte Patient:innen eine Herausforderung bei der Selbstanwendung darstellen kann, erleichtert der Fertipgen von Eplontersen die Handhabung im Alltag [8, 11]. Die einfache Applikation und die flexible Lagerung tragen zu einem unabhängigen und selbstbestimmten Alltag für Patient:innen mit hATTR-PN bei. Darüber hinaus profitieren Patient:innen mit Mobilitätseinschränkungen von einer besser zugänglichen und praktikableren Therapieoption. In der Gesamtschau bietet Eplontersen eine innovative und alltagsgerechte Therapieoption, die effektiv bestehende Versorgungslücken in der Behandlung der hATTR-PN schließt. Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Eplontersen Der medizinische Nutzen von Eplontersen wurde durch die Zulassungsstudie NEURO-TTRansform belegt [12]. Die NEURO-TTRansform-Studie ist eine multizentrische, randomisierte und offene Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eplontersen bei Patient:innen mit hATTR-PN. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und der bereits zugelassenen Therapieoptionen, ermöglicht das mit der EMA abgestimmte Studiendesign eine sachgerechte Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eplontersen: Bei einer rasch progredienten und potenziell tödlichen Erkrankung mit verfügbaren wirksamen Therapien gilt eine Placebo-Kontrolle als nicht vertretbar [13]. Stattdessen wurde eine historische Placebo-Kohorte aus der NEURO-TTR-Studie, der Zulassungsstudie von Inotersen, als Vergleich herangezogen. Zusätzlich wurde eine Inotersen-Referenzgruppe (n = 24) eingeschlossen, um die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zwischen NEURO-TTRansform und NEURO-TTR zu validieren. Die Randomisierung der Patient:innen erfolgte im Verhältnis 6:1. Die Vergleichsgruppe erhielt zunächst	Bei der zulassungsbegründenden Studie NEURO-TTRansform handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einseitigem Cross-over. In der Studie wird Eplontersen gegenüber Inotersen untersucht. Somit liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran vor.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Inotersen 300 mg subkutan wöchentlich bis Woche 34 und wurde anschließend auf Eplontersen 45 mg alle 4 Wochen bis Woche 81 umgestellt. Insgesamt wurden 168 Patient:innen mit Coutinho-Stadium 1 oder 2 und bestätigter TTR-Mutation eingeschlossen, von denen 144 Eplontersen 45 mg subkutan alle 4 Wochen bis Woche 81 erhielten. Eine graphische Darstellung des Studiendesigns der NEURO-TTRansform-Studie befindet sich im Anhang 1. Als beste verfügbare Evidenz wurde im Dossier der direkte, randomisierte Vergleich von Eplontersen mit Inotersen im Rahmen der NEURO-TTRansform-Studie herangezogen. Auch wenn dieser Vergleich nicht gegenüber der zVT erfolgte, liefert er dennoch Hinweise auf den klinisch relevanten Nutzen von Eplontersen. Im Vergleich zu Inotersen zeigt Eplontersen einen klaren klinischen Vorteil, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der Serum-TTR-Konzentration und auf eine deutlich bessere Verträglichkeit. Durch die effektive Senkung der Serum-TTR-Konzentration verlangsamt Eplontersen die Amyloid-Ablagerung und wirkt ursächlich der weiteren neurologischen Schädigung entgegen. Eplontersen stabilisiert die Symptome der Polyneuropathie und erhält die Mobilität sowie die Lebensqualität der Patient:innen. Besonders hervorzuheben ist die deutlich bessere Verträglichkeit von Eplontersen im Vergleich zu Inotersen: es traten signifikant weniger unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades auf, einschließlich solcher von besonderem Interesse wie Thrombozytopenie sowie schwerwiegende muskuloskelettale UE. Eplontersen bietet im Vergleich zu Inotersen eine wirksame und besser verträgliche Behandlungsoption, die zentrale Therapieziele, vom Aufhalten der neurologischen Progression über die Symptomkontrolle bis hin zum Erhalt der Lebensqualität, bei guter Verträglichkeit adressiert. Insgesamt ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Eplontersen gegenüber Inotersen.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als „Silencer“ der zweiten Generation kommt Eplontersen damit ein hoher Stellenwert in der Therapie der hATTR-PN zu. Aufgrund der in der Studie Neuro-TTRansform gezeigten klinischen Vorteile, seines überzeugenden Verträglichkeitsprofils sowie der einfachen Handhabung ist Eplontersen eine entscheidende Weiterentwicklung für die Patienten und daher ein wichtiger Teil der Versorgungslandschaft.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6, Z. 10-15 S. I.9 Z. 13-18	Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung <i>Anmerkung zum Kommentar des IQWiG im Kapitel I.1 und Kapitel I.3, dass das Vorgehen, die NEURO-TTTransform-Studie als Grundlage für die Nutzenbewertung von Eplontersen gegenüber der zVT Vutrisiran heranzuziehen, nicht sachgerecht sei (vgl. Seite I.6: „Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eplontersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, abzuleiten. Die Vergleichstherapie im vom pU herangezogenen Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Eplontersen mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.“ und Seite I.9: „Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eplontersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, abzuleiten. Die Vergleichstherapie im vom pU herangezogenen Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Eplontersen mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.“).</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Darstellung der NEURO-TTRansform-Studie als bestverfügbare Evidenz für Eplontersen im Vergleich zu einem Silencer ist sachgerecht, da kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorliegt. Sie bietet einen direkten, randomisierten Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen, einem Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der TTR-Silencer. Dieser Vergleich erlaubt belastbare Rückschlüsse auf die klinische Relevanz von Eplontersen, insbesondere im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Evidenz wurde in dieser Form dargestellt, um vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung eine fundierte und nachvollziehbare Einschätzung des medizinischen Nutzens von Eplontersen zu ermöglichen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse der NEURO-TTRansform-Studie sind in der Gesamtschau der Evidenz zu berücksichtigen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
S. II.9f, insb. II.10 Z 1-4	<i>Anmerkung zum Kommentar des IQWiG im Kapitel II.1 zur Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation (Modul 3 A, Abschnitt 3.2.4) (vgl. Seite II.9f: „Vor dem Hintergrund des zugrunde liegenden Datenstandes der Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017 könnte u. a. aufgrund der neuen Therapieoptionen in den letzten Jahren und der damit verbundenen Bekanntheit im klinischen Alltag die Anzahl der identifizierten Patientinnen und Patienten inzwischen auch höher liegen.“).</i>	

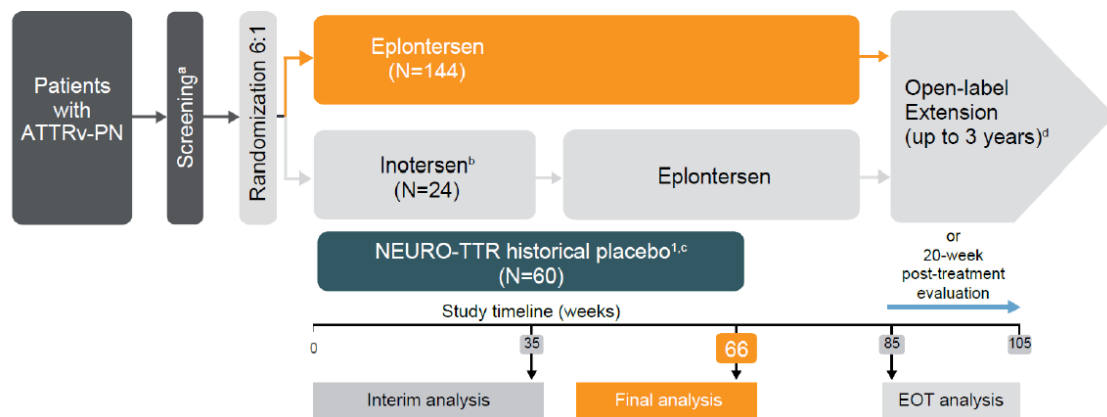
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Dossier angegebene und vom IQWiG bestätigte Obergrenze für die Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation von 360 Patient:innen ist mit Unsicherheit behaftet. Generell können bei epidemiologischen Erhebungen Unsicherheiten durch unspezifische ICD-10-Codes, mögliche Änderungen in der Diagnosestellung oder durch fehlende Absicherung der Analyse über das Vorliegen der Diagnose in mindestens 2 Quartalen entstehen. Dadurch könnte die Zahl sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung darstellen. Dennoch kann die dargestellte Obergrenze als die zurzeit belastbarste Zahl für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Es ist aus Sicht von AstraZeneca angemessen, die obere Grenze der hergeleiteten Spanne zur Schätzung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation heranzuziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die GKV-Zielpopulation ist eine Größe von rund 360 Patient:innen als derzeit belastbarste Schätzgröße zu verwenden.	Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch wird die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Berechnung mithilfe des Routinedatenansatzes als plausibel eingeschätzt.
S. II.16 Z. 14-18	<i>Anmerkung zum Kommentar des IQWiG im Kapitel II.3 bezüglich der Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) (vgl. Seite II.16: „Die Studie ION-682884-CS13 ist nicht zu berücksichtigen, da in dieser Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die an der bereits herangezogenen klinischen Studie ION-682884-CS3 teilgenommen hatten und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden.“).</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AstraZeneca möchte die Aussage des IQWiG, dass alle Patient:innen, die in die Studie ION682884-CS13 eingeschlossen wurden, bereits an der Studie ION682884-CS3 (Neuro-TTRansform) teilgenommen hatten, richtigstellen. Den mit dem Dossier eingereichten Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass in die Studie ION682884-CS13 sowohl Patient:innen aus der Neuro-TTRansform Studie, als auch aus der Studie ISIS 420915-CS101 eingeschlossen wurden. Diese Richtigstellung bleibt ohne Konsequenzen, da der Anteil der Prüfungsteilnehmer:innen an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V unter 5 % liegt	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

1. Anhang 1: Studiendesign der NEURO-TTRansform-Studie



^aThe screening period is ≤ 6 weeks (or ≤ 10 weeks if genetic testing is required).

^bThe inotersen reference group was included to confirm sufficiently comparable disease progression and treatment response patterns between NEURO-TTR¹ (NCT01737398) and NEURO-TTRansform.

^cPlacebo arm of the NEURO-TTR trial.¹

^dPatients not participating in the open-label extension will enter a 20-week post-treatment evaluation after completing EOT assessments.

ATTRv, hereditary transthyretin; EOT, end of treatment.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG; 2025.
2. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10:1086–97.
3. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *J Biol Chem*. 2015;290:28932–43. doi:10.1074/jbc.M115.659912.
4. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47:625–38. doi:10.3109/07853890.2015.1068949.
5. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3:369–83.
6. Itzhaki Ben Zadok O, Falk RH. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? *Eur J Heart Fail*. 2023;25:525–7. doi:10.1002/ejhf.2808.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndagel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis): Stand: August 2023. 2023. Accessed 20 Aug 2025.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand: März 2025. 2025. Accessed 20 Aug 2025.
9. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Onpatro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2024. 2024. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
10. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: November 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
11. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Juni 2025. 2025. www.fachinfo.de. Accessed 20 Aug 2025.
12. AstraZeneca GmbH. Clinical Study Report: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTRansform) 2023.
13. European Medicines Agency (EMA). ICH E10: Choice of control group in clinical trials (Step 5). 2001. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e10-choice-control-group-clinical-trials-scientific-guideline>. Accessed 4 Aug 2025.

5.2 Stellungnahme der Alnylam Germany GmbH

Datum	14.08.2025
Stellungnahme zu	Eplontersen (Wainzua®)
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>1. Einleitung und Kontext</u> Vutrisiran (Handelsname Amvuttra®) ist seit 2022 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) zugelassen [1]. Am 5. Juni 2025 wurde darüber hinaus von der Europäischen Kommission eine Indikationserweiterung für Vutrisiran zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) zugelassen [1]. Die Alnylam Germany GmbH (Alnylam) als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Eplontersen (Wainzua®) im Anwendungsgebiet „Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ Stellung [2]. Dieses Anwendungsgebiet ist deckungsgleich mit dem zuerst zugelassenen Anwendungsgebiet von Vutrisiran [1, 3]. <u>2. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> Alnylam begrüßt die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), Tafamidis bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Eplontersen für die Teilpopulation der Patienten mit einer hATTR-PN im Stadium 1 nicht mehr als Teil der zVT zu berücksichtigen [2]. Tafamidis ist den Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi)-Therapeutika in Bezug auf die Wirksamkeit unterlegen, vermag die Krankheitsprogression nicht aufzuhalten und spielt bei der Versorgung der Patienten mit einer	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hATTR-PN in Deutschland mittlerweile keine relevante Rolle mehr. Dies untermauern die Aussagen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im Rahmen der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V für Eplontersen [4]. Laut der DGN kommt Vutrisiran „aktuell in der Versorgungspraxis in Deutschland die wichtigste Bedeutung in der Therapie“ der hATTR-PN zu – unabhängig vom Alter der Patienten, der zugrunde liegenden Transthyretin (TTR)-Mutation oder dem Schweregrad der Polyneuropathie [4]. Damit stellt Vutrisiran den Goldstandard bei der Behandlung der hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten dar. Vutrisiran hat den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden, und Alnylam hat bereits bei der initialen Bewertung in der Indikation hATTR-PN schriftlich angezeigt, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Mit Beschluss vom 06.04.2023 erhielt Vutrisiran einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen [5]. Es ist damit das einzige Arzneimittel mit einem gegenüber der zVT nachgewiesenen Zusatznutzen in der hATTR-PN. Die Benennung von Vutrisiran als alleinige zVT bei der Nutzenbewertung von Eplontersen gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo ist daher angemessen und entspricht dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland. <u>3. Ausführungen zur Ableitung des Zusatznutzens</u> In seiner Nutzenbewertung (Teil I, Abschnitt 3 „Informationsbeschaffung und Studienpool“) schreibt das Institut für	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): „Der pU stellt in seinem Dossier den für die Studie NEURO-TTRansform post hoc durchgeführten Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen dar und leitet daraus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber Inotersen ab. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU basierend auf den Ergebnissen aus dem Vergleich gegenüber Inotersen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran ab. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass Inotersen wie auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Vutrisiran zur Wirkstoffklasse der „Silencer“ gehöre. Er nimmt an, dass die vorgelegten Daten zum Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zuließen. Diese Annahme stützt der pU jedoch nicht mit Daten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.“ ([2], Hervorhebung durch Alnylam). Alnylam schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass das vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gewählte Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzens nicht sachgerecht ist. Allein aufgrund der vermeintlich gleichen Wirkstoffklasse rechtfertigt ein postulierter Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber Inotersen keinen Zusatznutzen gegenüber Vutrisiran. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht nachvollziehbar und zudem widersprüchlich, da Eplontersen selbst ein „TTR-Silencer“ gleicher Wirkstoffklasse wie Inotersen ist, nach Ansicht des pU jedoch einen Zusatznutzen gegenüber Inotersen aufweist. Für einen Vergleich von Eplontersen mit Inotersen existieren zumindest direkt vergleichende Daten aus der Zulassungsstudie	Bei der zulassungsbegründenden Studie NEURO-TTRansform handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einseitigem Cross-over. In der Studie wird Eplontersen gegenüber Inotersen untersucht. Somit liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran vor.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NEURO-TTRransform. Für eine vergleichende Aussage in Bezug auf Vutrisiran fehlt es hingegen an jeglicher Evidenzgrundlage – sowohl von Eplontersen als auch von Inotersen gegenüber Vutrisiran. Vielmehr sprechen maßgebliche Unterschiede hinsichtlich des Wirkmechanismus, der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit sowie der Versorgungsrelevanz, die nachfolgend einzeln beleuchtet werden, gegen die suggerierte Vergleichbarkeit der „TTR-Silencer“. <i>a) Inotersen bzw. Eplontersen und Vutrisiran hemmen die Produktion des bei einer ATTR-Amyloidose toxisch wirkenden TTR auf Grundlage unterschiedlicher Wirkmechanismen.</i> Bei Inotersen wie auch Eplontersen handelt es sich um Antisense-Oligonukleotide (ASO). ASOs sind einzelsträngige Moleküle, die ihre Wirkung hauptsächlich im Zellkern, teilweise auch im Zytoplasma entfalten. Sie binden an die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) des Zielgens und regulieren die Genexpression herunter, indem sie das Enzym RNase H1 rekrutieren und so die mRNA abbauen, oder indem sie die Proteintranslation sterisch behindern [6-8]. Vutrisiran ist hingegen eine kleine interferierende Ribonukleinsäure (siRNA), die als Doppelstrang vorliegt und mittels RNAi im Zytoplasma wirkt. Dabei bindet die siRNA an den sogenannten <i>RNA-Induced Silencing Complex</i> (RISC) und dirigiert diesen mittels des siRNA-Leitstrangs zur komplementären mRNA des Zielgens. Die mRNA wird durch den RISC abgebaut, wodurch die Genexpression herunterreguliert wird. Die geschnittene mRNA löst sich von der siRNA und wird durch intrazelluläre RNasen abgebaut [9, 10]. Als einzelsträngige Moleküle sind ASOs weniger stabil und haben so eine kürzere Wirkdauer als siRNA, was eine häufigere Verabreichung	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der ASOs erforderlich macht [11]. Zudem dissoziieren die RNA-ASO-Duplexe und die RNase H1 nach jedem Schnittereignis vollständig, so dass für den Abbau jeder weiteren Ziel-mRNA das Enzym erneut rekrutiert werden muss. Dies stellt einen geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt dar [6, 12]. Dahingegen bleibt bei der RNAi der siRNA-Leitstrang im RISC und kann so mehrmals verwendet werden, um weitere mRNAs zu degradieren [9, 10]. Aufgrund dieses katalytischen Wirkmechanismus ist der Wirkmechanismus der RNAi hochpotent, und bereits sehr niedrige siRNA-Konzentrationen können die Proteinbiosynthese wirksam unterbinden [10]. <i>b) Maßgebliche Unterschiede in Bezug auf die klinische Wirksamkeit und Sicherheit sprechen gegen die suggerierte Gleichwertigkeit der „TTR-Silencer“.</i> Für Inotersen wurden statistisch signifikante Behandlungseffekte für die co-primären Endpunkte mNIS+7 bzw. Norfolk-QoL-DN zugunsten von Inotersen im Vergleich zu Placebo von Baseline zu Woche 66 festgestellt. Zudem lag ein Vorteil für Inotersen im Vergleich zu Placebo für die Änderung der körperlichen Summenskala (PCS) des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 vor [13]. Allerdings 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 [13]. Des Weiteren wurden unter Inotersen mehrere Todesfälle im Zusammenhang mit Progressionsereignissen oder erkrankungsbezogenen Komplikationen berichtet. Außerdem wurden schwerwiegende Ereignisse einer Glomerulonephritis bzw.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Thrombozytopenie berichtet, wobei ein Todesfall auf eine Thrombozytopenie des Schweregrads 4 zurückzuführen war [13]. Diese Ereignisse wurden als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert, und es liegen entsprechende Kontraindikationen vor. Zudem ist ein regelhaftes Monitoring zur Überprüfung der Thrombozytenzahl, der Nierenfunktion und der Leberwerte erforderlich [14, 15]. 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 unerwünschte Ereignisse (UE), die zu einem Behandlungsabbruch führten [16]. Aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils hat der G-BA Inotersen auch nicht als Teil der zVT in der Indikation hATTR-PN gesehen [17-19]. Auch nach Aussage der DGN ist Inotersen „aufgrund seiner vergleichsweise häufigen Injektionen in einwöchigen Intervallen, der Gefahr einer arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie und/oder Glomerulonephritis und des daher indizierten Sicherheits-Monitorings bei fehlender Überlegenheit gegenüber den beiden RNAi-Therapeutika in der Versorgungspraxis in Deutschland inzwischen nicht mehr relevant“ [4]. Eplotersen gehört zur gleichen Substanzklasse wie Inotersen, weist jedoch eine GalNAc-Konjugation und eine modifizierte Backbone-Struktur auf. Diese Abwandlungen sollen eine gezieltere Aufnahme des Wirkstoffs in die Leber fördern und die bei Inotersen beobachteten proinflammatorischen Nebenwirkungen reduzieren [20]. Nach Aussage des <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (CHMP) zeigt die Sicherheit von Eplotersen bei Patienten mit einer hATTR-PN auf Grundlage der Erfahrungen aus der offenen Zulassungsstudie qualitativ	Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ähnliche Ergebnisse wie Inotersen, jedoch mit quantitativen Unterschieden, die eindeutig zugunsten von Eplontersen sprechen. Die festgestellten Sicherheitsprobleme werden zum jetzigen Zeitpunkt als beherrschbar angesehen [20]. Gleichwohl sind Erfahrungen in Bezug auf die Langzeitsicherheit von Eplontersen im Vergleich zu den bereits länger auf dem Markt befindlichen Therapien begrenzt. Während für Inotersen nur eine Verlangsamung der Progression bzgl. der Neuropathie beobachtet werden konnte, wurde für Vutrisiran hingegen 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 [21]. Darüber hinaus ist Vutrisiran auch für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen. Hier wurde nachgewiesen, dass die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo zu einem geringeren Risiko für Tod jeglicher Ursache und kardiovaskuläre Ereignisse führt und zudem die funktionelle Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleibt [22]. Auch das bereits bekannte gute Sicherheitsprofil von Vutrisiran wurde indikationsübergreifend bestätigt [21, 22] und ist mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt [23]. Auch nach Ansicht der DGN ist mit „Blick auf die positiven Daten zu Vutrisiran aus den Studien HELIOS-A (Indikation: Polyneuropathie) und HELIOS-B (Indikation: Kardiomyopathie) [...] von einer guten Wirksamkeit auf beide bei dieser Erkrankung relevanten Organsysteme (peripheres Nervensystem und Herz) bei sehr guter Verträglichkeit und bislang nicht bekannten Arzneimittelinteraktionen auszugehen“ [4].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die <i>Enhanced Stabilization Chemistry</i> (ESC)-Technologie in Kombination mit der GalNAc-siRNA-Konjugation erlaubt eine effektive und sichere subkutane Anwendung von Vutrisiran alle drei Monate [1, 22]. Vutrisiran muss somit auch im Vergleich zu Eplontersen weniger häufig verabreicht werden. Vutrisiran bietet neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal auch die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen [1]. <u>Fazit</u> Zusammengefasst liegen zahlreiche Unterschiede in Bezug auf den Wirkmechanismus und die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der „TTR-Silencer“ vor, die gegen deren Gleichwertigkeit sprechen. Wie bereits unter <u>2. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> ausgeführt, stellt Vutrisiran mittlerweile den Goldstandard in der Behandlung der hATTR-PN bei erwachsenen Patienten dar und ist das einzige Arzneimittel mit einem gegenüber der zVT nachgewiesenen Zusatznutzen in dieser Indikation [5]. Andere bislang zugelassene zielgerichtete Therapeutika, wie der „TTR-Stabilizer“ Tafamidis oder der „TTR-Silencer“ Inotersen, spielen in der Versorgung von Patienten mit einer hATTR-PN in Deutschland mittlerweile keine bedeutende Rolle mehr. Künftige TTR-spezifische Therapeutika werden daher an den Daten zu Vutrisiran „kritisch gemessen werden müssen“ [4]. Hierfür bedarf es jedoch der Vorlage von direkt oder indirekt vergleichenden Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Vutrisiran. Wie das IQWiG zutreffend feststellt, sind die vom Hersteller vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eplontersen im Vergleich zur zVT Vutrisiran bei	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Eplontersen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 eine Therapie mit Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erwachsenen Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 abzuleiten [2]. <u>4. Ausführungen zu der im Dossier dargelegten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</u> Nach Angaben aus der Nutzenbewertung des IQWiG (Teil II, Abschnitt 1.3 „Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“) stützt sich der pU bei der Bestimmung der Untergrenze der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Eplontersen auf die Anzahl von 26 Fällen aus der Publikation von Waddington-Cruz et al. [24]. Das Vorgehen zur Bestimmung der Fallzahl ist laut Einschätzung des IQWiG in dieser Quelle „nicht ausreichend beschrieben“ und es wird von einer „Patientenzahl näher an der oberen Grenze“ von ca. 360 Patienten ausgegangen [2]. Alnylam teilt die Einschätzung des IQWiG. Die auf Basis der Publikation von Waddington-Cruz et al. hergeleitete Untergrenze von 26 Patienten ist nicht nachvollziehbar und im heutigen Versorgungskontext als unrealistisch zu betrachten. Die Obergrenze der vom pU gebildeten Spanne wird durch die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse gebildet, in der eine Anzahl von ca. 360 Patienten mit einer hATTR-PN im Stadium 1 oder 2 in der GKV ermittelt wurde. Diese Anzahl stellt eine plausiblere Schätzung dar. Laut G-BA kann sich, insbesondere „im Hinblick auf die veränderte Therapiesituation und die Identifizierung unentdeckter hATTR-Amyloidosen“, sogar eine höhere Anzahl in der Zielpopulation ergeben [18, 19]. Trotz etwaiger Unsicherheiten wurde diese Größenordnung von 360 GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Indikation hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 bereits in mehreren G-BA-Beschlüssen anerkannt und sollte aufgrund der gleichen Zielpopulation auch für die vorliegende Bewertung von Eplontersen herangezogen	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Anzahl der Patientinnen und Patienten eine Spanne vor, wobei die Berechnung der Untergrenze dem Literaturansatz folgt. Die Bestimmung der Fälle in der zugrunde liegenden Literatur ist jedoch nicht ausreichend beschrieben und demnach nicht nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer stimmt im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme dieser Einschätzung zu und gibt an, dass die Berechnung mithilfe des Routinedatenansatzes, wie erfolgt bei der Berechnung der Obergrenze, vorzuziehen sei.

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden [25-27]. Daher schlägt Alnylam vor, nur die obere Grenze der vom pU angegebenen Spanne von ca. 360 für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation anzusetzen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Alnylam Netherlands B. V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Projekt: A25-52, Version: 1.0, Stand: 11.07.2025. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8685/2025-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eplontersen_D-1144.pdf.
3. AstraZeneca AB (2025): Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 03/2025 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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: 2024-B-232 Eplontersen. [Zugriff: 05.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8687/2025-05-01_Informationen-zVT_Eplontersen_D-1144.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf.
6. Chery J (2016): RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications. Postdoc J; 4(7):35-50.
7. Damase TR, Sukhovshin R, Boada C, Taraballi F, Pettigrew RI, Cooke JP (2021): The Limitless Future of RNA Therapeutics. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology; Volume 9 - 2021
8. Gardin A, Remih K, Gonzales E, Andersson ER, Strnad P (2022): Modern therapeutic approaches to liver-related disorders. Journal of Hepatology; 76(6):1392-409.
9. Cuccato G, Polynikis A, Siciliano V, Graziano M, di Bernardo M, di Bernardo D (2011): Modeling RNA interference in mammalian cells. BMC Systems Biology; 5(1):19.
10. Friedrich M, Aigner A (2022): Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. BioDrugs; 36(5):549-71.
11. Ranasinghe P, Addison ML, Dear JW, Webb DJ (2023): Small interfering RNA: Discovery, pharmacology and clinical development—An introductory review. British Journal of Pharmacology; 180(21):2697-720.
12. DeVos SL, Miller TM (2013): Antisense Oligonucleotides: Treating Neurodegeneration at the Level of RNA. Neurotherapeutics; 10(3):486-97.
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. Akcea Therapeutics Ireland Ltd (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018): Tegsedi - European Public Assessment Report. EMA/411876/2018. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tegsedi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. 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: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
17. 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: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7539/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 05.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_TrG.pdf.
20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Wainzua - European Public Assessment Report. EMA/CHMP/515905/2024. [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wainzua-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2023): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*; 30(1):18-26.
22. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 392:33-44.
23. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2025): Alnylam Announces FDA Approval of AMVUTTRA® (vutrisiran), the First RNAi Therapeutic to Reduce Cardiovascular Death, Hospitalizations and Urgent Heart Failure Visits in Adults with ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR-CM). . [Zugriff: 05.08.2025]. URL: <https://investors.alnylam.com/press-release?id=28831>.
24. 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.

25. 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: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]). [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 05.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf.

5.3 Stellungnahme von PD Dr. Katrin Hahn

Datum	<< 21.August 2025 >>
Stellungnahme zu	<< Eplontersen/Wainzua® >>
Stellungnahme von	<< PD Dr. Katrin Hahn >>

Abkürzungen:

ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATTRv-Amyloidose	hereditäre Transthyretin Amyloidose
ATTRv assoziierte PNP	hereditäre Transthyretin Amyloidose assoziierte Polyneuropathie
GalNAc Ligand	Triantennärer N-Acetylgalactosamin Ligand
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PNP	Polyneuropathie
p.Val50Met	Valin-Methionin-Mutation an Position 50 des TTR Gens
siRNA	Small Interfering Ribonucleic Acid
TTR	Transthyretin
ZNS	Zentrales Nervensystem

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung von PatientInnen mit systemischen Amyloidosen erfolgt an der Charité seit mehreren Jahren campusübergreifend interdisziplinär im Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB) (https://amyloidosis-center.charite.de/). Ich schreibe die Stellungnahme als neurologische Expertin mit langjähriger Expertise in der Behandlung von PatientInnen mit hereditärer Transthyretin Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) [1-11]. Persönliche Erfahrungen in der Behandlung von ATTRv-Amyloidose PatientInnen im Stadium 1 und 2 Polyneuropathie (PNP) mit Eplontersen (Wainzua®) fließen in die Stellungnahme mit ein.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die ATTRv-Amyloidose ist eine seltene Erkrankung, bei der das TTR Molekül in Folge einer thermodynamischen Instabilität dissoziiert. TTR Fragmente unterlaufen einen Konformationswechsel, in dessen Folge sie zu Amyloidfibrillen aggregieren [10]. Über 145 pathogene Mutationen sind mit dem Erkrankungsbild assoziiert [12]. Die häufigste Mutation ist die p.Val50Met, welche sich vor allem bei Betroffenen in endemischen Regionen Portugals, Schweden und Japan findet. Deutschland hingegen zählt zu den nicht-endemischen Regionen mit einem breiten Spektrum an non- p.Val50Met Mutationen [12]. TTR Amyloid lagert sich bei Betroffenen systemisch in multiplen Organsystemen ab und bedingt dadurch Organdysfunktionen. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tod. Der Phänotyp zeigt in Abhängigkeit der pathogenen Mutation im TTR Gen eine hohe Variabilität. Häufig zeigen Betroffene Symptome einer rasch progredienten sensomotorischen und autonomen PNP und einer Herzinsuffizienz. Vor allem in nicht-endemischen Regionen wie	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland zeigen PatientInnen häufig einen Beginn der Neuropathie an den oberen Extremitäten mit deutlicher Einschränkung des Empfindens als auch der Feinmotorik ebendort, was für die Selbstinjektion von Medikamenten relevant ist [13].	
Zugelassene Therapiekonzepte stehen für PatientInnen mit symptomatischer neurologischer (Stadium 1 und 2 PNP [nach Coutinho]) und/oder kardialer Manifestation zur Verfügung. Dies beinhaltet den Einsatz von TTR-Silencern mit Inhibition der Translation der TTR spezifischen mRNA mittels siRNA (z.B. Patisiran, Vutrisiran) oder mittels Antisense-Oligonukleotiden (Inotersen, Eplontersen). Zweite Substanzgruppe sind die TTR-Stabilisatoren (z.B. Tafamidis)[10]. Es besteht kein Zweifel daran, dass die Verfügbarkeit medikamentöser Therapieoptionen zu einer signifikanten Verbesserung der Versorgungssituation in PatientInnen mit ATTRv-Amyloidose geführt hat, jedoch ist keine der zugelassenen Therapien mit einer Heilung der Erkrankung assoziiert. Darüber hinaus werden okuläre oder ZNS Manifestationen der ATTRv-Amyloidose nicht adressiert [14]. Die Handhabung, Applikationsintervalle und Nebenwirkungen der Präparate weisen Unterschiede auf, die in Einzelfällen zum Abbruch der Therapie führen[15, 16]. Daraus ergibt sich der Bedarf an neuen Therapieoptionen. Mit Eplontersen erweitert sich das Behandlungsspektrum für PatientInnen mit ATTRv-Amyloidose im Stadium 1 und 2 Polyneuropathie.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6, Zeile 3-6	Anmerkung: Eplontersen ist ein second generation Antisense-Oligonukleotid (ASO) TTR-Silencer mit Konjugation an einen <i>Triantennären N-Acetylgalactosamin</i> (GalNAc) Liganden. Die GalNAc Konjugation unterstützt die hepatische Integration und erlaubt eine niedrigere Dosis. Mechanistisch kann zwischen TTR-Stabilisatoren und TTR-Silencern (welche sich wiederum in siRNA und ASO TTR-Silencer untergliedern) unterschieden werden. In der Gruppe der TTR-Stabilisatoren existieren zumindest für Tafamidis Daten die nahelegen, dass PatientInnen mit einer ATTRv assoziierten PNP mehrheitlich eine Verschlechterung unter Tafamidis zeigen [17-19]. Dies reflektiert auch die klinische Realität in der PatientInnen mit einer ATTRv assoziierten PNP auch im Stadium 1 präferentiell mit einem TTR-Silencer behandelt werden. Dem schloss sich das IQWiG insofern an, als dass Tafamidis nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde. NEURO-TTRransform verglich PatientInnen der Stadien 1 und 2 PNP mit einer historischen Placebogruppe (Neuro-TTR) und gegen Inotersen. Inotersen findet in Deutschland aufgrund des	Auch der Wirkstoff Tafamidis wird nicht (mehr) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen, da er in der deutschen Versorgungspraxis nur noch nachrangig im Vergleich zu Vutrisiran eingesetzt wird. Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheitsprofils und des aufwendigen Monitorings im klinischen Alltag nur eine geringe Anwendung. Dem schloss sich das IQWiG insofern an, als dass als zweckmäßige Vergleichstherapie nur Vutrisiran herangezogen wurde. Für einen Vergleich eines Zusatznutzens gegenüber Vutrisiran (second generation siRNA TTR-Silencer) ergibt sich keine Datengrundlage. Es ergibt sich ebenso keine Datengrundlage für eine Unterlegenheit. Die Quantifizierung der Wirksamkeit innerhalb verschiedener Substanzen aus der Wirkgruppe der TTR-Silencer (siRNA versus ASO TTR-silencer) ist bei isolierter Betrachtung der ATTRv assoziierten PNP nicht durch Daten belegbar, da head-to-head Vergleiche nicht vorliegen. Daten belegen hingegen Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum zwischen Substanzen der ersten Generation im Vergleich zu Substanzen der zweiten Generation von TTR-Silencern. Dem schloss sich der G-BA in Bezug auf Patisiran (first generation siRNA TTR-Silencer) im Vergleich zu Vutrisiran (second generation siRNA TTR-Silencer) in der Patisiran Neubewertung im Beschluss vom 16.5.2024 an [20]. Patisiran wird im aktuell vorliegenden IQWiG Gutachten nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Aus klinischer Perspektive ist der Vergleich von Eplontersen mit Inotersen (first generation versus second generation ASO TTR-Silencer) ebenfalls relevant, da mit Eplontersen nunmehr ein	deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Patisiran wurde ein geringerer Nutzen gegenüber Vutrisiran festgestellt.

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wirksamer second generation ASO TTR-Silencer mit sehr guter Verträglichkeit für die Behandlung von PatientInnen mit einer ATTRv-Amyloidose mit PNP der Stadien 1 oder 2 zur Verfügung steht. Vorgeschlagene Änderung: Eplontersen ist ein zur Behandlung der ATTRv assoziierten PNP der Stadien 1 und 2 zugelassener second generation ASO TTR -Silencer. Ein direkter Vergleich mit einem second generation siRNA TTR -Silencer (Vutrisiran) ist aufgrund mangelnder Daten nicht möglich. Der Vergleich mit dem first generation ASO TTR -Silencer Inotersen ist hingegen möglich und sinnvoll. Gegenüber Inotersen zeigt Eplontersen ein sehr gutes Sicherheitsprofil und erweitert damit das therapeutische Spektrum für PatientInnen mit ATTRv-Amyloidose PNP im Stadium 1 oder 2 relevant.	Auch wenn es sich bei Inotersen, wie auch bei Vutrisiran, um einen TTR-Silencer handelt, lässt ein Vergleich von Eplontersen mit Inotersen entgegen der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers keine Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zu.
	Anmerkung: Ein Vorteil von Eplontersen gegenüber Vutrisiran ist der Applikationsmechanismus. Eplontersen wird monatlich mittels Fertipen subkutan verabreicht. Dies erfolgt nach vorheriger Anleitung durch den Patienten selbst. Die Handhabung ist sehr einfach und auch von PatientInnen mit Polyneuropathie an den oberen Extremitäten (siehe Erläuterungen auf Seite 3, oberer	Die Ausführungen zum Applikationsmechanismus werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Absatz) leistbar. Die Applikation erfolgt durch Aufsetzen des Pens (prinzipiell mit angedeutetem Faustschluß möglich) und dem Auslösen der Injektion per Knopfdruck. Die Injektion erfolgt dann automatisiert. Nach Beendigung wird die Nadel über einen automatischen Rückzugsmechanismus in den Pen zurückgezogen, was Verletzungen vorbeugt. Vutrisiran wird subkutan alle 3 Monate verabreicht. Auch wenn die Selbstapplikation möglich ist, erfordert dies ein Grundmaß an feinmotorischen Fähigkeiten, über die Patienten mit relevanter ATTRv assoziierter PNP unter Beteiligung der oberen Extremitäten häufig nicht mehr verfügen und dann auf medizinische und/oder Angehörigenunterstützung angewiesen sind. Vorgeschlagene Änderung: Dieser Punkt ist im Gutachten bisher nicht berücksichtigt.	

Literaturverzeichnis

1. Dohrn, M.F., et al., *Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature*. J Neurol, 2020.
2. Kleefeld, F., et al., *Familial Oculo-Leptomeningeal Transthyretin Amyloidosis Caused by Leu55Arg Mutation*. J Neuromuscul Dis, 2020. **7**(4): p. 515–519.
3. Mattig, I., et al., *Progressive Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis (ATTRv) Aggravated by ATTR Wild-Type and Complement Activation*. J Neuropathol Exp Neurol, 2022.
4. Kleefeld, F., et al., *Same same, but different? The neurological presentation of wildtype transthyretin (ATTRwt) amyloidosis*. Amyloid, 2022. **29**(2): p. 92–101.
5. Mattig, I., et al., *New echocardiographic approaches to differentiate cardiac amyloidosis and Fabry disease: the right heart and mitral valve thickness*. European Heart Journal, 2022. **43**.
6. Pernice, H.F. and K. Hahn, *[Neurological manifestations of ATTR amyloidosis]*. Inn Med (Heidelb), 2023. **64**(9): p. 848–854.
7. Pernice, H.F., et al., *Neurological affection and serum neurofilament light chain in wild type transthyretin amyloidosis*. Scientific Reports, 2024. **14**(1): p. 10111.
8. Muller, M.L., et al., *Myocardial Inflammation in Cardiac Transthyretin Amyloidosis: Prevalence and Potential Prognostic Implications*. Circ Heart Fail, 2025. **18**(2): p. e012146.
9. Muller, M.L., et al., *Accuracy of Established Prognostic Staging Systems for Cardiac Transthyretin Amyloidosis in the Tafamidis Era*. JACC Adv, 2025. **4**(2): p. 101568.
10. Dohrn, M.F., et al., *Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis*. J Neurochem, 2021. **156**(6): p. 802–818.
11. Schatka, I., et al., *An optimized imaging protocol for [Tc-99m]Tc-DPD scintigraphy and SPECT/CT quantification in cardiac transthyretin (ATTR) amyloidosis*. Journal of Nuclear Cardiology, 2021.
12. *Mutations in hereditary amyloidosis* [cited 19.8. 2025].
13. Theaudin, M., et al., *Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas*. Eur J Neurol, 2019. **26**(3): p. 497–e36.
14. Dohrn, M.F., et al., *Are we creating a new phenotype? Physiological barriers and ethical considerations in the treatment of hereditary transthyretin-amyloidosis*. Neurol Res Pract, 2021. **3**(1): p. 57.
15. Adams, D., et al., *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 11–21.
16. Benson, M.D., et al., *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(1): p. 22–31.
17. Lozeron, P., et al., *Effect on disability and safety of Tafamidis in late onset of Met30 transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. Eur J Neurol, 2013. **20**(12): p. 1539–45.
18. Plante-Bordeneuve, V., et al., *Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study*. J Neurol, 2017. **264**(2): p. 268–276.

19. Monteiro, C., et al., *Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy*. JCI Insight, 2019. **4**(12).
20. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]. Gemeinsamer Bundesausschuss: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf.*

5.4 Stellungnahme von Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Eplontersen (Wainzua)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Eplontersen (Wainzua) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Eplontersen wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Vutrisiran fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Eplontersen (Wainzua)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz Oberarzt für Neurologie Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neurochemie Stellvertretender Leiter des Amyloidosezentrums Niedersachsen Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Neurologie OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland Tel.: +49 511 532-3120 skripuletz.thomas@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine schwerwiegende systemische Erkrankung. Transthyretin (früher Präalbumin) ist ein in der Leber gebildetes Tetramer, das als Transportprotein für Thyroxin (T4) und den Retinol-Vitamin-A-Komplex dient. Bei der hereditären Form liegt eine Mutation vor, die den Austausch einer Aminosäure bewirkt. Das dadurch gebildete mutierte Transthyretin ist instabil, zerfällt in Monomere und neigt zur Bildung von Aggregaten und Amyloidfibrillen. Diese lagern sich in verschiedenen Organen ab. Klinisch zeigen sich vor allem eine periphere Neuropathie und/oder eine kardiovaskuläre Beteiligung. Häufig treten zudem okuläre Manifestationen mit Sehinderung, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Obstipation) sowie Nierenschäden bis zur Insuffizienz auf. Die Polyneuropathie infolge der Erkrankung wird als hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) bezeichnet. Sie stellt eine seltene, chronisch progrediente Erkrankung dar, deren vielgestaltiges klinisches Bild den Versorgungsalltag maßgeblich prägt. Unbehandelt schreitet die Erkrankung rasch fort und führt zu atrophen Lähmungen der Extremitäten bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit. Die systemische Multiorganbeteiligung verursacht erhebliche Einschränkungen von Lebensqualität und Selbstständigkeit und stellt die Versorgung der Patienten vor große Herausforderungen. Die Sensibilisierung der Ärztinnen und Ärzte für diese seltene, aber schwerwiegende Erkrankung hat in den letzten Jahren zwar deutlich zugenommen. Dennoch bestehen weiterhin zahlreiche Herausforderungen, darunter die verzögerte Diagnosestellung mit	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bleibenden Einschränkungen, therapiebedingte Belastungen sowie die komplexe Multiorganbeteiligung mit notwendigen regelmäßigen Untersuchungen. <u>Therapiemöglichkeiten und Wirkmechanismen</u> Das therapeutische Spektrum zur Behandlung der hATTR-PN umfasst zwei grundlegende Ansätze: die Stabilisierung vorhandener TTR-Tetramere („Stabilizer“) sowie die Hemmung der TTR-Neubildung in der Leber („Silencer“). Letzterer Ansatz beruht auf dem Prinzip der vorübergehenden Blockierung der für die Transthyretin-Produktion verantwortlichen Gene. Dadurch wird die Bildung des mutierten Proteins vermindert, was zu einer Absenkung der Konzentration im Blut führt und die Ablagerung in den Geweben verhindert. Seit 2011 ist mit Tafamidis erstmals ein TTR-Stabilisierer zugelassen. Das Medikament wird einmal täglich als Tablette eingenommen und ist für Patienten mit leichter Polyneuropathie (FAP-Stadium I) indiziert. Tafamidis stabilisiert das Transthyretin-Tetramer, reduziert dessen Zerfall in Monomere und bremst dadurch die Bildung von Amyloidfibrillen. 2018 folgten die ersten Silencer-Therapien. Inotersen, ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das an die mRNA von Transthyretin in den Leberzellen bindet und so die Proteinsynthese hemmt. Es ist für Patienten in den Stadien I und II zugelassen und wird einmal wöchentlich subkutan injiziert. Patisiran, eine kleine interferierende RNA (siRNA), die ebenfalls an die mRNA von Transthyretin bindet und dadurch dessen Synthese	Die Ausführungen zu den Wirkmechanismen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterdrückt. Es ist für die Stadien I und II zugelassen und wird alle drei Wochen intravenös verabreicht. 2022 wurde mit Vutrisiran ein weiteres siRNA-basiertes Medikament zugelassen. Es ist mit N-Acetylglucosamin konjugiert, wodurch eine gezielte Aufnahme in die Leberzellen über Asialoglycoproteinrezeptoren ermöglicht wird. Vutrisiran führt zum Abbau der Transthyretin-mRNA, hemmt damit die Proteinsynthese und wird alle drei Monate subkutan injiziert. Seit Kurzem ist auch Eplontersen zugelassen. Es handelt sich um ein weiterentwickeltes Antisense Oligonukleotid, das wie Inotersen an die TTR mRNA bindet und die Proteinproduktion in der Leber hemmt. Im Unterschied zu Inotersen ist Eplontersen mit einer GalNAc Konjugation (N Acetylgalactosamin) versehen, die eine gezielte Aufnahme in die Leberzellen über Asialoglycoprotein Rezeptoren ermöglicht. Durch diese Modifikation wird eine höhere Stabilität, Wirksamkeit und Verträglichkeit erreicht. Eplontersen wird einmal monatlich subkutan injiziert und erweitert das therapeutische Spektrum für Patienten mit hATTR PN in den Stadien I und II. <u>Gene Silencer und ihre Unterschiede</u> Die Silencer der ersten Generation, darunter Patisiran und Inotersen, haben wichtige Fortschritte in der Therapie ermöglicht, weisen jedoch Einschränkungen auf. Patisiran muss intravenös verabreicht werden, was für viele Patienten eine Belastung im ohnehin komplexen Alltag bedeutet. Inotersen erfordert wöchentliche subkutane Injektionen und ist mit einem erhöhten Risiko bestimmter Nebenwirkungen, insbesondere hämatologischer Art, verbunden. Dazu zählen vor allem Thrombozytopenien sowie Anämien. Mit der zweiten Generation der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Silencer, darunter Eplontersen und Vutrisiran, steht eine Weiterentwicklung zur Verfügung. Durch die gezielte GalNAc Konjugation wird die Wirkstoffaufnahme spezifisch in die Leber, die Hauptproduktionsstätte des Transthyretins, gelenkt. Dadurch gelingt eine effizientere und stabilere Senkung der TTR Spiegel bei gleichzeitig geringeren systemischen Nebenwirkungen. Zudem erlaubt die zweite Generation eine Anwendung in größeren Abständen und mit geringerer Dosis. Eplontersen wird einmal monatlich und Vutrisiran alle drei Monate subkutan injiziert. Dies reduziert die Therapielast. <u>Versorgungsalltag</u> Vergleichende Studien zum Therapieerfolg der zugelassenen Medikamente liegen bislang nicht vor. Im klinischen Alltag besteht jedoch die Annahme, dass Gene Silencer wirksamer sind als TTR Stabilisatoren. Daher setzen viele Neurologen bevorzugt Gene Silencer ein. Da Patisiran intravenös appliziert werden muss, hat es gegenüber Vutrisiran eine geringere Bedeutung. Vutrisiran wird subkutan verabreicht und erfordert nur eine Injektion alle drei Monate, während Inotersen wöchentliche Gaben notwendig macht. <u>Bedeutung von Eplontersen für die Versorgung der hATTR-PN</u> Mit Eplontersen steht neben Vutrisiran eine weitere Silencer-Therapie der zweiten Generation zur Verfügung, die subkutan appliziert wird und die GalNAc-Technologie nutzt. Diese ermöglicht eine gezielte Aufnahme in die Leberzellen und führt zu einer effizienten Suppression der TTR-Spiegel bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein praktischer Vorteil ist die Anwendung über einen Fertipen, der insbesondere für Patientinnen und Patienten mit motorischen Einschränkungen eine Erleichterung darstellt. Darüber hinaus ist es für die Versorgung bedeutsam, dass mit Eplontersen eine zusätzliche Option verfügbar ist. Denn im klinischen Alltag sprechen nicht alle Patienten ausreichend auf Vutrisiran an, sodass Eplontersen eine wichtige Ergänzung darstellt. Es erweitert das therapeutische Spektrum für Patienten mit hATTR-PN und bietet eine zusätzliche, alltagstaugliche Behandlungsoption. <u>Eigene Erfahrung</u> Ich bin Neurologe mit dem Schwerpunkt auf entzündlichen Erkrankungen. Besonders umfangreiche Erfahrung habe ich in der Behandlung entzündlicher Polyneuropathien, insbesondere der Chronisch Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP). Eine wichtige Differenzialdiagnose der CIDP stellt die hATTR dar. Daher habe ich mich in den vergangenen Jahren auch intensiv mit dieser Erkrankung befasst. In meiner Funktion als stellvertretender Leiter des Amyloidose-Zentrums Niedersachsen habe ich inzwischen umfassende Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit hATTR gesammelt. Mit dem genannten Medikament Eplontersen habe ich erste praktische Erfahrungen bei der Behandlung eines Patienten gesammelt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme von Dr. Maike Dohrn

Datum	21.August.2025
Stellungnahme zu	Eplontersen/Wainzua
Stellungnahme von	<i>Dr. Maike Dohrn, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Systemerkrankung Transthyretin-Amyloidose – die Rolle der Neuropathie: Transthyretin ist ein Transportprotein, das tetramersch organisiert ist. Wenn die einzelnen Monomere dieses Tetramers dissoziieren, dann fällt es auch den Monomeren schwer, ihre Struktur beizubehalten. Kommt es zur irreversiblen Entfaltung, dann organisieren sich die Beta-Faltblätter des Proteins neu, und zwar kinetisch günstig als Fibrillen. Als Amyloidose bezeichnet man eine Erkrankung dann, wenn sie auf solche extrazellulär im Gewebe abgelagerten Fibrillen zurückgeführt wird. Dies ist auch bei der Transthyretin-Amyloidose der Fall. Besonders aggressiv ist der Verlauf der hereditären Form (hATTR Amyloidose, im internationalen Sprachgebrauch: ATTRv Amyloidose), bei der pathogene Punktmutationen die Tetramer-Dissoziation und/oder die Monomer-Denaturierung begünstigen. Klinisch handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Systemerkrankung, die rasch progredient verläuft und unbehandelt innerhalb von 7-11 Jahren zum Versterben führt (1, 2). Die führend betroffenen Organsysteme sind das periphere Nervensystem und das Herz. 2020/2021 wurden eigenen Schätzungen zufolge an den deutschen Referenzzentren ca. 400 Patient:innen mit hATTR Amyloidose in allen drei Polyneuropathiestadien behandelt (3), was sich weitgehend mit der Angabe von 2018 (4) deckt. Möglicherweise ist die Dunkelziffer höher. Bereits die Erstbeschreibung (5) als „Familiäre Amyloidotische Polyneuropathie“ (FAP) zeigt, welche zentrale Rolle im Krankheitsgeschehen die periphere Neuropathie spielt: In vielen Fällen manifestiert sich die Erkrankung erstmalig in Form von Brennschmerzen	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
an den Füßen, was zunächst sogar namensgebend war („Mal dos pézinhos“, Portugiesisch: „Füßschmerzen“), aber auch Minderung des Berührungs-, Temperatur- und Schärfeempfindens, zudem durch autonome Störungen wie Erektions- und Kontinenzstörungen, Durchfälle und Völlegefühl sowie vermindertes Schwitzen, Schwindel und sogar Bewusstseinsverluste in aufrechter Position. Im Verlauf treten Lähmungserscheinungen auf, und es kommt zu einem ausgeprägten Gewichtsverlust. Manifestationen am Herzen führen zu Rhythmus- sowie Pumpfunktionsstörungen (vor allem diastolische Dysfunktion bei Ventrikelwandverdickung), was ebenfalls zu Schwindel, dann aber auch zu Luftnot und Beinödemen führen kann. Im Endstadium (klinische Bilder zu Patient:innen aus Deutschland z.B. in 3, 6) sind Betroffene kachektisch und bettlägerig, können Arme und Beine nicht bewegen, Stuhl und Urin nicht kontrollieren, sind luftnötig und höchstgradig anfällig für Infekte. Diese sind, neben dem krankheitsverursachten Herzversagen, oft auch die Todesursache (2). Zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung spielt die Neuropathie eine wichtige Rolle. Bei der Früherkennung stellt sie ein Leitsymptom dar, im Verlauf ist sie vor allem ein Leidsymptom (3, 6). Daten zu Placebo-behandelten Patient:innen aus verschiedenen klinischen Studien (7, 8, 9, 10, 11) verdeutlichen die rasch abnehmende Lebensqualität im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Entwicklung ursachenorientierter, verlaufsmodifizierender Medikamente zur Behandlung der Polyneuropathie bei Patient:innen mit hATTR Amyloidose ist aus klinischer Sicht somit von höchster Bedeutung. Ich schreibe diese Stellungnahme in meiner Rolle als klinisch und wissenschaftlich tätige Ärztin (Fachärztin für Neurologie, Leiterin der Arbeitsgruppe „Hereditäre Neuropathien, neuropathische	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schmerzsyndrome und Motoneuronerkrankungen“ am Universitätsklinikum Aachen). Menschen mit hATTR Amyloidose untersuche und behandle ich seit meiner Promotionszeit 2012; 2013 erschien mein erstes Paper zum Thema (6). Seit 2015 bin ich als Ärztin in der Neuromuskulären Ambulanz unserer Klinik tätig und habe mich u.a. im Rahmen eines Forschungsprojektes an der Unidade Corino Andrade in Porto zum Thema fortgebildet (2017). Ich bin Erstautorin des neurologischen Positionspapiers zur diagnostischen Nachverfolgung von Patient:innen mit hATTR Amyloidose im deutschsprachigen Raum (3), arbeite aktuell federführend an einem DGAK-initiierten Papier zu wichtigem Amyloidose-Wissen in der Neurologie und bin aktives Mitglied des EAN/PNS-Guideline Komitees zum Thema. Stellung nehmen möchte ich zur Dringlichkeit der Behandlung dieser sonst fatal verlaufenden Erkrankung, zu Aspekten der Behandlungsrealität im Vergleich zu klinischen Studien, zu Therapieabwägungen unter Einbeziehung individueller Risikoprofile, zur Rolle der Lebensqualität im Studien- und real-life Setting sowie zu offenen Fragen und Grenzen der Behandelbarkeit. Hierauf möchte ich insgesamt abschließend meine klinisch begründete Nutzeinschätzung stützen.	
Behandelbarkeit und Behandlungsbedürftigkeit – „Qual der Wahl“ und Zugzwang: Aus verschiedenen Beobachtungs- und Charakterisierungsstudien zur hATTR Amyloidose (z.B. 6, 12, 13, 14) sowie aus den Placebo-Armen der Zulassungsstudien zu Tafamidis (7), Patisiran (8), Inotersen (9), Vutrisiran (10) und Eplontersen (11) wissen wir, dass die Polyneuropathie unbehandelt rasch fortschreitet. Hiermit einhergehend verschlechtert sich auch die Lebensqualität im Vergleich zu den Verum-behandelten Patient:innen signifikant und – aus klinischer Sicht – erheblich. Diese Beobachtung setzt uns,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandler:innen selbst, aber auch die Wissenschaft und das Gesundheitswesen im Allgemeinen, unter Zugzwang. Unbehandelt verläuft die Erkrankung innerhalb von 7-11 Jahren tödlich. Aus der Literatur (1, 5) und eigenen Erfahrung (6) wird deutlich, dass das Endstadium der Erkrankung als äußerst belastend wahrgenommen wird. Aus ihren eigenen Familien ist Betroffenen oft der natürliche Verlauf der Erkrankung gut bekannt. Es ist also entscheidend, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen, genetisch zu sichern und bestmöglich zu behandeln. Open label extension Studien der Medikamente Tafamidis (15), Patisiran (16, 17) und Inotersen (18) zeigten hierbei, dass auch im vorherigen Placebo-Arm nach Umstellung auf das Verum nach den jeweiligen (unterschiedlichen und somit nicht direkt vergleichbaren) Outcome Parametern eine signifikante Progressionsverlangsamung zu erreichen war. Eine Rückkehr zur Baseline war aber in keiner der Studien möglich. Die Tatsache, dass in Deutschland nun fünf Medikamente zur Behandlung der Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose zugelassen sind, ist eine große Hoffnung für Betroffene und verändert den Umgang mit der zuvor infausten Prognose maßgeblich. Zentren haben sich auf die Früherkennung spezialisiert und beraten und verfolgen potentielle Risikoträger:innen engmaschig. Erkrankte werden interdisziplinär aufgearbeitet und Krankheitsprogredienz systematisch erfasst (3). Große Hilflosigkeit auf Seiten der Betroffenen, Angehörigen und Behandlungsteams ist einer geschäftigen Struktur aus Diagnostik- und Therapieoptionen gewichen. Aus einer behandlungsbedürftigen Erkrankung ist eine behandelbare Erkrankung geworden.	
Behandlungsrealität versus Zulassungsstudien – Progression messbar machen: Die FAP-Stadien wurden von Frau Professor Coutinho im Jahr	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1980 nach der Gehfähigkeit der Patient:innen eingeteilt (19). Symptomatische Träger:innen einer amyloidogenen <i>TTR</i>-Mutation, die in der Lage sind, ohne Gehhilfen selbständig zu gehen, befinden sich im Stadium 1. Der Bedarf eines Gehstocks, beidseitiger Stützen oder eines Rollators definiert das Stadium 2, wohingegen das Stadium 3 durch Rollstuhlpflichtigkeit bzw. im Verlauf schließlich Bettlägerigkeit charakterisiert ist. Diese Einteilung ist praxisnah im Sinne von einfach erhebbar (ohne aufwändige Gerätschaften), zudem vergleichsweise objektiv und klar nachvollziehbar. Sie orientiert sich an den Alltagskapazitäten der Patient:innen, validiert sich also durch Realitätsbezug. Ein Nachteil dieser Einteilung ist die fehlende Trennschärfe im Hinblick auf Ursachen der Gangstörung, die sowohl auf motorische Schwäche, als auch auf afferente Gangataxie und orthostatische Dysregulation sowie ggf. bei kardialer Beteiligung auch auf fehlende körperliche Belastbarkeit zurückzuführen sein können. Andere Symptome wie sensible Plus- (Parästhesien, neuropathische Schmerzen) und Minussymptome (Taubheitsgefühle, nicht gespürte Verletzungen) oder autonome Funktionsstörungen (z.B. vermindertes Schwitzen, rezidivierende Harnwegsinfekte bei Blasenentleerungsstörung, Erektionsstörungen, gastrointestinale Passagestörungen, ungeplanter Gewichtsverlust) werden nicht präzise abgebildet. Insbesondere die Grenze zwischen den Stadien 1 und 2 ist verwaschen: Oft verwenden Patient:innen einen Rollator, um ihre Gangsicherheit zu erhöhen und Stürze zu vermeiden. Dies ist eine sinnvolle Maßnahme, die nicht zur Verhinderung des Überschreitens von Zulassungsgrenzen vermieden werden sollte. Aus klinischer Sicht ergibt es also Sinn, dass Eplontersen und andere Silencer nicht wie Tafamidis nur für das Stadium 1, sondern für Stadien 1 und 2 zugelassen wurden. Ob Betroffene im Stadium 3 nicht mehr von einer Therapie	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
profitieren, ist nicht in Studien belegt. Im Fall des Tetramer-Stabilizers Tafamidis wurde im Hinblick auf eine ausschließlich im frühen Verlauf indizierte Therapie mit dem „lavinartigen“ Seedingeffekt des Amyloids argumentiert: Einmal abgelagerte Amyloidkerne verleiten auch das Wildtyp-TTR-Tetramer zur Fibrillenbildung und -anlagerung (20), sodass die medikamentöse Stabilisierung dieser Theorie zufolge nicht mehr ausreichen könnte. Diese Argumentation trifft aus pathophysiologischer Sicht auf translationsmodifizierende Medikamente wie Eplontersen nicht zu, da diese die hepatische Synthese sowohl des mutierten als auch des nicht mutierten Proteins verhindern. Für eine Zulassung im Stadium 3 fehlen die Daten, die Nutzen und Nebenwirkungen quantifizieren, jedoch könnte es die Versorgungsrealität in Deutschland ergeben, dass nach pathophysiologischer Argumentation im Sinne einer Einzelfallentscheidung Kostenübernahmeanträge für TTR-Silencer gestellt werden (21). Im Gegensatz zu den wie oben erläutert sehr übersichtlichen, dabei aber durchaus wenig präzisen FAP Stadien nach Coutinho (19) umfasst der mNIS+7 Score ein komprehensives Punktesystem, das die vielschichten sensomotorischen sowie z.T. auch autonomen Aspekte der Polyneuropathie abbildet und Progression messbar macht. Der ursprüngliche Neuropathy Impairment Score (NIS) wurde zur Messung der Erkrankungsschwere diabetischer Neuropathien entwickelt, die klinisch der Neuropathie bei hATTR Amyloidose ähneln. Abwandlungen wie der NIS-LL (ausschließlich zur Untersuchung der unteren Extremitäten) wurden bereits vielfach im Kontext der hATTR Amyloidose eingesetzt und zur Progressionsmessung validiert (22). Der mNIS+7 Score wurde in der NEURO-TTRansform Studie (11) in gleicher	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weise erhoben, wie bereits in der NEURO-TTR Studie (9). Dieses Studiendesign ermöglicht einen head-to-head Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen. Gleichzeitig konnte anhand dieses Studiendesigns auf das neuerliche Mitlaufen einer Placebo-Kohorte verzichtet werden, was aus oben dargestellten Gründen im Rahmen der raschen Erkrankungsprogredienz ethische Konflikte eröffnet hätte. Der mNIS+7 Score wurde aus dem für verschiedene Polyneuropathien validierten Neuropathy Impairment Score weiterentwickelt und beinhaltet in der für die NEURO-TTRansform (11) und NEURO-TTR (9) Studien konzipierten Version eine detaillierte Aufschlüsselung von Hirnnervenfunktion (40 Punkte), Muskelschwäche (152 Punkte), verringerten Muskeleigenreflexe (20 Punkte) und klinisch reduzierter Sensibilität an Zehen und Fingern (32 Punkte). Zudem wurden mit „+7“ die vier Hauptkomponenten Herzfrequenzratenvariabilität (3,72 Punkte aus Normwertabweichungen), Neurographiebefunden (18,6 Punkte aus Normwertabweichungen), Berührungs- und Druckempfinden (40 Punkte) sowie Hitze-Schmerzempfinden (40 Punkte) abgebildet. Auch wenn dieses Protokoll einen motorischen Schwerpunkt setzt, bildet der Score auch die sensiblen und sogar z.T. autonomen Anteile der Neuropathie ab. Dies ist bemerkenswert und unterscheidet von den meisten anderen Neuropathiescores (Beispiele: CMTNS-2, ONLS, INCAT), insbesondere, weil hier eine möglichst objektive, also quantifizierbare Abbildung der sonst oft rein deskriptiv gehaltenen Parameter angestrebt wird. Der mNIS+7 wurde in anders modifizierter Version (Messung der orthostatischen Dysfunktion statt Herzfrequenzvariabilität, Kürzung sensibler Parameter aus der ersten Version des NIS+7 Scores) auch für die Zulassungsstudien von Patisiran und Vutrisiran verwendet (8, 10). Zur Messung der	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Polyneuropathieschwere und -progression ist der mNIS+7 somit ein repräsentativer und gut validierter Outcome Parameter. Einen statistisch belastbaren Direktvergleich zwischen Eplontersen und Patisiran oder Vutrisiran lassen die Designs der Zulassungsstudien allerdings nicht zu. Hierfür wären gematchte Kohorten und vereinheitlichte Outcome-Parameter (oder aber bei einer so seltenen Erkrankung unrealistisch große Fallzahlen) notwendig. Ein Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran ist somit, wie bereits aus der Beurteilung des IQWiG hervorgeht, auf Basis der Studienlage nicht quantifizierbar. Dies liegt vor allem an der Methodik bzw. am Design eben dieser Studien, und nicht etwa an einer spekulativen Unter- oder Überlegenheit eines der beiden Medikamente.	Bei der zulassungsbegründenden Studie NEURO-TTRansform handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einseitigem Cross-over. In der Studie wird Eplontersen gegenüber Inotersen untersucht. Somit liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran vor.
Aufklären und anpassen – Klinische Erfahrungen mit TTR-Silencern: Therapieentscheidungen stellen im klinischen Alltag immer eine Einzelfallabwägung dar. Verschiedene Erfahrungsberichte aus großen Zentren haben gezeigt, dass Tafamidis meglumine zur Behandlung der Neuropathie vor allem dann effektiv sein kann, wenn es im sehr frühen Stadium 1 der Polyneuropathie zum Einsatz kommt, was einer führenden bzw. ausschließlichen Small Fiber Schädigung entspricht. Dieses sehr frühe Erkrankungsstadium kann vor allem bei denjenigen Betroffenen abgepasst werden, die bereits im Vorfeld als Anlagenträger:innen bekannt waren und entsprechend nachverfolgt wurden. In Deutschland entspricht dies nur einem geringen Anteil der Behandlungsrealität. Vergleichsweise spät erkannt wird die hATTR Amyloidose unter anderem deshalb, weil sie sich gerade zu Beginn mit sehr unspezifischen Beschwerden manifestiert und gleichzeitig vielen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandler:innen, insbesondere außerhalb universitärer Versorgungsstrukturen, nicht bekannt ist. In die Therapieentscheidung fließt also die Erkrankungsschwere zum Diagnosezeitpunkt ein, basierend auf überwiegend aus Portugal stammenden Daten aber auch die molekulargenetische Veränderung und das Geschlecht der Betroffenen (23). Gleichzeitig entscheidend ist das Nebenwirkungsprofil, sodass Inotersen aufgrund seines Sicherheitsprofils kaum noch eingesetzt wird. Vutrisiran und Eplontersen haben gegenüber Patisiran den Vorteil, dass durch subkutane Injektion Infusionsreaktionen vermieden werden können und dass die Applikation unabhängig vom Venenstatus der Betroffenen ist. Zudem kann eine Prämedikation vermieden werden. Vutrisiran (Zulassung 2022) wird alle drei Monate verabreicht, Eplontersen einmal monatlich. Beide Medikamente erfordern wirkmechanismusbedingt die orale Substitution von Vitamin A. Während Vutrisiran in einer Fertigspritze verabreicht wird, steht Eplontersen in einem Fertigpen zur Verfügung, was in der Praxis zum Beispiel bei feinmotorisch eingeschränkten Patient:innen die Selbstinjektion erleichtern könnte. Da im Regelfall unter Therapie im Quartalstakt ärztliche Überprüfungen des Gesundheitszustandes sinnvoll sind, bevorzugen in der klinischen Realität viele mit Vutrisiran behandelte Patient:innen, dass die Medikationsgabe im Kontext dieses Kontrolltermins durch das verantwortliche ärztliche Personal erfolgt. Zwar sind solche praktischen Überlegungen für sich stehend allein nicht richtungsweisend, jedoch werden die Sorgen und Bedürfnisse der Betroffenen wie bei jeder Therapieentscheidung gewürdigt und einbezogen. Dies erfordert eine hinreichende Aufklärung über Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlungsoptionen in	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patient:innengerechter Sprache, zudem ein gemeinsames Abwägen, ggf. mit Bedenkzeit, und, ebenfalls wichtig, die Option zukünftiger Therapieanpassungen. Hierfür ist neben dem eigentlichen Therapieansprechen, definiert als Progressionsstop, auch das ständige Reevaluiere neu aufgetretener Nebenwirkungen und hinzukommender Risikofaktoren von Bedeutung. Der Wechsel von einem TTR-Silencer zu einem anderen ist an vielen deutschen Zentren bereits vorgekommen, in Studien aber nicht standardisiert untersucht. Im klinischen Alltag erfordert die sachgerechte Therapieplanung von hATTR Amyloidosepatient:innen hohe Expertise und eingespielte interdisziplinäre Zusammenarbeit.	
Überleben und Lebensqualität – Therapieentscheidungen fernab der Randomisierung: Zweifellos hat die NEURO-TTRansform Studie gezeigt, dass Eplontersen die Progredienz der Neuropathie bei hATTR Amyloidose signifikant reduziert (11). Wenn die Erkrankungsprogredienz also gestoppt bzw. verlangsamt wird, so liegt der Schluss nah, dass auch das Überleben betroffener Patient:innen verlängert ist. Dieses wurde zwar bei gegebenem Studiendesign nicht als direkter Outcome Parameter definiert, was sinnvoll erscheint, da überwiegend Patient:innen im Stadium 1 und 2 eingeschlossen wurden, die auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung über den gegebenen Beobachtungszeitpunkt nicht verstorben wären. Ursachenübergreifendes Versterben (all cause mortality) ist allerdings ein sekundärer Outcome Parameter der noch laufenden CARDIO-TTRansform Studie (NCT04136171), die den Effekt von Eplontersen auf den Verlauf der hATTR-assoziierten Kardiomyopathie untersucht. Real-life Erfahrungen an den Zentren zeigen, dass betroffene Patient:innen beginnen, unter Therapie die vormaligen Lebenserwartungen zu	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
übertreffen: einer unserer am längsten behandelten Patienten befindet sich jetzt seit 13 Jahren (zunächst zwei Jahre unbehandelt bis zur Diagnosesicherung, dann vier Jahre behandelt mit einem Stabilizer, jetzt sieben Jahre behandelt mit Silencern) im Coutinho Stadium 1. Entscheidend ist dabei wohlgermerkt nicht bloß das Überleben, sondern auch die Lebensqualität. Dass diese signifikant höher ist gegenüber Placebo haben die NEURO-TTR und NEURO-TTRansform Studien mit Hilfe des Norfolk Quality of Life Scores dargestellt, ein 46 Items umfassender Fragebogen, der zur Messung der Lebensqualität bei Diabetischen Neuropathien entwickelt und im Kontext der hATTR Amyloidose in verschiedenen vorausgegangenen Studien validiert wurde (8, 9, 24). Inhaltlich bezieht sich der Norfolk QoL Score auf Neuropathie-typische Symptome wie Brennschmerzen, Kribbelparästhesien oder Muskelschwäche, auf unmittelbare Konsequenzen dieser Symptome wie Schlafstörungen und Medikationsbedarf, auf Aktivitäten des täglichen Lebens und schließlich auf nicht neuropathiebedingte Gesundheitsfragen. Nicht eigens adressiert werden Aspekte wie Depressivität und Angst, Sorgen um (betroffene oder potentiell betroffene) Angehörige, Krankheitseinflüsse auf Berufswahl und Familienplanung oder aber spezifische Schuldgefühle und Lebensmüdigkeit. Dass diese letztgenannten Aspekte aber von den Tatsachen positiv beeinflusst werden, dass mit jeder neuen Therapiezulassung weitere Chancen auf verbessertes (Über-)Leben eröffnet werden, dass das Vertrauen auf eine bestmögliche individualisierte, bedarfsgerechte Therapie wächst, und dass Betroffene durch das Mitgestalten ihrer Therapiewahl an Selbstbestimmung zurückgewinnen, ist einerseits selbstverständlich, andererseits in Studien aber nicht fassbar:	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die NEURO-TTTransform Studie ergab, dass Eplontersen gegenüber Inotersen im Hinblick auf Lebensqualität nicht unterlegen ist (11). Die Effekte von Eplontersen und anderen Silencern auf die von Betroffenen und Angehörigen empfundene Angst vor schwerer Erkrankung, vor Siechtum und Tod und die damit verbundene mentale und familiäre Belastung können in dargestellten Studiendesigns nicht konkret und hinreichend abgebildet werden. Wahrscheinlich ist die langfristige Verbesserung der Lebensqualität durch die therapeutischen Möglichkeiten sogar deutlich größer und wird im Alltag langfristig noch relevanter werden als im Norfolq QoL-Score abgebildet. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist die sich mit Zulassung mehrerer Medikamente eröffnende Möglichkeit, individuell und nach dem Prinzip des shared-decision makings zwischen verschiedenen zugelassenen Optionen auszuwählen. Praktische Überlegungen wie die Art der Applikation können bei Patient:innen mit Polyneuropathie und Karpaltunnelsyndrom aufgrund der reduzierten Feinmotorik eine Rolle spielen. Gleichzeitig gibt es die Option, bei unzureichender Wirksamkeit oder reduzierter Verträglichkeit eines Silencers zu einem anderen zu wechseln. Es ist denkbar, dass sich die chemischen Unterschiede zwischen der Small Interfering RNA Vutrisiran und dem Antisense-Oligonukleotid Eplontersen in Einzelfällen vorteilhaft auswirken können. Bei fehlender statistischer Vergleichbarkeit zwischen den beiden Next-generation Silencern stellt die Möglichkeit der Wahl einen sicheren Zugewinn an Versorgungsqualität dar.	
Zwischen Progressionsstop und Heilung - Offene Fragen und ausstehende Herausforderungen: Durch die Entwicklung ursachenorientierter Medikamente ist die hATTR Amyloidose zu einer Modellerkrankung für neuartige (genetische) Therapien geworden. Eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Besonderheit stellt dabei dar, dass das Nervensystem als Ort des Krankheitsgeschehens nicht gleichzeitig auch der Ort der Krankheitsentstehung ist. Die Leber hingegen ist durch ihre hohe Stoffwechselfunktion besser zu adressieren, eine Tatsache, für die Eplontersen ein gutes Beispiel ist. Durch Konjugation eines GalNAc-Ankers am Zuckergerüst wird das Medikament rezeptorvermittelt (Asialoglykoproteinrezeptor) in die Leber aufgenommen, sodass geringere Dosierungen notwendig sind, um ausreichende Konzentrationen am Wirkort zu erreichen. Im Vergleich zu Inotersen haben die geringere Dosis und die längeren Dosierintervalle den Vorteil, dass deutlich weniger Nebenwirkungen auftreten. Stellt Eplontersen demzufolge jetzt eine Heilungsoption dar? Diese bewusst rhetorisch gestellte Frage ist leider weiterhin mit Nein zu beantworten. Durch die verlängerten Lebensdauern betroffener Patient:innen wandelt sich nun zunehmend der Phänotyp der hATTR Amyloidose (25). Da keines der bislang zugelassenen Medikamente Blut-Hirn-Schranken-gängig ist, findet im Plexus choroideus sowie in der Retina, wo gemeinsam ca. 10% der TTR-Produktion stattfinden, bislang keine effektive TTR-Tetramerstabilisierung oder Translationsmodifikation statt. Bei lebertransplantierten p.Val50Met Mutationsträger:innen zeigte eine portugiesische Studie, dass im Mittel 14 Jahre nach Erstmanifestation der Polyneuropathie, also jenseits der durchschnittlichen Lebenserwartung ohne Therapie, aber durchaus innerhalb der Lebensspanne behandelter Patient:innen, zunehmend kognitive Auffälligkeiten, cerebrale Mikroblutungen sowie schlaganfallähnliche An- und Ausfälle im Zuge einer cerebralen Amyloidangiopathie auftraten (26). Am Auge kommt es im ungebremsen Verlauf zu Glaskörpertrübungen und Sekundärglaukomata. Spätmanifestationen wie Demenz und Blindheit sind bisher therapeutisch unzureichend	

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
adressiert, und <i>TTR</i>-Mutationen, die schon im frühen Verlauf zu okulären (z.B. p.Arg54Gly, p.Lys55Thr, p.Trp61Leu, p.Tyr89His, and p.Gly83Arg) und ZNS-Manifestationen (z.B. p.Leu33Pro, p.Asp38Gly, p.Ala45Thr, p.Val50Cys, p.Tyr69Pro, p.Tyr89His, and p.Tyr134Cys) führen, sind diesbezüglich weiterhin mit einer schlechten Prognose assoziiert. Applikationsformen sollten zukünftig also dahingehend weiterentwickelt werden, dass sie Körperkompartimentgrenzen überwinden. Zudem wäre unter Berücksichtigung der <i>TTR</i>-Funktion im Nervensystem eine allelspezifische Translationsregulation eine vielversprechende Weiterentwicklungsoption.	
Nutzenbewertung von Eplontersen aus klinischer Sicht – Zusammenfassung und Fazit: In der Zusammenschau stellt die Auswahlmöglichkeit zwischen mehreren ursachenorientierten Therapieoptionen eine besondere Situation dar, die die gründliche Abwägung individueller Einflussfaktoren erfordert und, in der Summe, mit einer großen Verantwortung einhergeht. Im Vergleich zur klinischen Arbeit vor Zulassung oben dargestellter Medikamente hat sich die Versorgungssituation für Betroffene und Behandler:innen erheblich verbessert. Eplontersen ist ein Medikament, das der Studienlage zufolge seinem Vorgänger Inotersen an Wirksamkeit in nichts nachsteht, gleichzeitig aber deutlich weniger Nebenwirkungen aufweist. Einen datenbasierten Direktvergleich mit Vutrisiran, der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie, lässt die Studienlage nicht zu. Gemeinsam haben beide Medikamente, grob vereinfacht, das Konzept der Translationsmodifikation, die GalNAc-Konjugation zur leberspezifischen Wirkortadressierung und die subkutane Injektion als Applikationsform. Unterschiedlich sind der chemische Aufbau (Antisense Oligonukleotid vs. Small interfering RNA), der genaue	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirkmechanismus (RNase H-basierte mRNA-Degradation vs. RNA-induced Silencing Complex) und die Wirkdauer (1 Monat vs. 3 Monate). Gemäß Datenlage gibt es keinen Anhalt auf Überlegenheit oder Unterlegenheit von Eplontersen gegenüber Vutrisiran, was im IQWiG-Gutachten als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgehalten wurde. Dieser Einschätzung stimme ich zu. Der Effekt von Eplontersen auf die Kardiomyopathie bei Patient:innen mit hATTR und wtATTR Amyloidose wird derzeit im Rahmen der CARDIO-TTRansform Studie in einem Placebo-kontrollierten Setting untersucht. Als Fazit aus den angestellten Überlegungen schließe ich, dass die Auswahl des individuell am besten geeigneten Medikaments nach wie vor einer umsichtigen Einzelfallabwägung bedarf. Eine neurologische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der hATTR-assoziierten Polyneuropathie wird derzeit von der Peripheral Nerve Society und European Academy of Neurology vorbereitet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Maike Dohrn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2011). Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10(12), 1086-1097.
2. Parman, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., & Coelho, T. (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.
3. Dohrn, M. F., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Geber, C., ... & Hahn, K. (2021). Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *Journal of Neurology*, 268, 3610-3625.
4. Hund, E., Kristen, A. V., Auer-Grumbach, M., Geber, C., Birklein, F., Schulte-Mattler, W., ... & Röcken, C. (2018). Transthyretin-amyloidose (ATTR-amyloidose): empfehlungen zum management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*, 45(08), 605-616.
5. Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, 75(3), 408-427.
6. Dohrn, M. F., Röcken, C., De Bleecker, J. L., Martin, J. J., Vorgerd, M., Van den Bergh, P. Y., ... & Claeys, K. G. (2013). Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of neurology*, 260, 3093-3108.
7. Coelho, T., Maia, L. F., da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., ... & Grogan, D. R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785-792.
8. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O’Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., ... & Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New england journal of medicine*, 379(1), 11-21.
9. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., ... & Coelho, T. (2018). Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 22-31.
10. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., ... & HELIOS-A Collaborators. (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 30(1), 18-26.
11. Coelho, T., Marques, W., Dasgupta, N. R., Chao, C. C., Parman, Y., França, M. C., ... & NEURO-TTRansform Investigators. (2023). Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Jama*, 330(15), 1448-1458.
12. Koike, H., Tanaka, F., Hashimoto, R., Tomita, M., Kawagashira, Y., Iijima, M., ... & Sobue, G. (2012). Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(2), 152-158.
13. Adams, D., Coelho, T., Obici, L., Merlini, G., Mincheva, Z., Suanprasert, N., ... & Dyck, P. J. (2015). Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*, 85(8), 675-682.
14. Coelho, T., Inês, M., Conceição, I., Soares, M., de Carvalho, M., & Costa, J. (2018). Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 91(21), e1999-e2009.
15. Coelho, T., Maia, L. F., Da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Suhr, O. B., ... & Grogan, D. R. (2013). Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology*, 260, 2802-2814.
16. Adams, D., Ando, Y., Beirão, J. M., Coelho, T., Gertz, M. A., Gillmore, J. D., ... & Merlini, G. (2021). Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of neurology*, 268, 2109-2122.
17. Adams, D., Wixner, J., Polydefkis, M., Berk, J. L., Conceição, I. M., Dispenzieri, A., ... & Vega, F. J. (2025). Five-year results with patisiran for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial with open-label extension. *JAMA neurology*, 82(3), 228-236.
18. Yarlås, A., Lovley, A., McCausland, K., Brown, D., Vera-Llonch, M., Conceição, I., ... & Waddington-Cruz, M. (2021). Early data on long-term impact of inotersen on quality-of-life in patients with

hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: open-label extension of NEURO-TTR. *Neurology and Therapy*, 10, 865-886.

19. Coutinho, P., Martins da Silva, A., Lopes Lima, J., & Resende Barbosa, A. (1980). Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid and amyloidosis*, 88-98.
20. Liepnieks, J. J., & Benson, M. D. (2007). Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*, 14(4), 277-282.
21. Müschen, L. H., Körner, G., Gingele, S., Hänselmann, A., Bavendiek, U., & Skripuletz, T. (2021). Treatment with patisiran of a patient with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with stage 3 polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 64(3), E11-E13.
22. Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J. F., Antonino, I., ... & Dyck, P. J. (2019). Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS+ 7. *Journal of the neurological sciences*, 405, 116424.
23. Monteiro, C., Mesgazardeh, J. S., Anselmo, J., Fernandes, J., Novais, M., Rodrigues, C., ... & Kelly, J. W. (2019). Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI insight*, 4(12).
24. Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S., Packman, J., Grogan, D. R., & Coelho, T. (2014). Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19(2), 104-114.
25. Dohrn, M. F., Medina, J., Olaciregui Dague, K. R., & Hund, E. (2021). Are we creating a new phenotype? Physiological barriers and ethical considerations in the treatment of hereditary transthyretin-amyloidosis. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 1-11.
26. Maia, L. F., Magalhães, R., Freitas, J., Taipa, R., Pires, M. M., Osório, H., ... & Coelho, T. (2015). CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(2), 159-167.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eplontersen

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025
von 14:30 Uhr bis 14:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Riemann

Frau Dr. Nitsche

Frau Specht

Herr Neimann

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover**:

Herr Prof. Dr. Skripuletz

Angemeldete Teilnehmende der **Universitätsmedizin Charité**:

Frau PD Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik RWTH Aachen**:

Frau Dr. Dohrn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alnylam Germany GmbH**:

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Bertrand

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt in der sechsten Anhörung für den heutigen Tag mit Eplontersen, Anwendungsgebiet hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf aufbauende Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juli dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von der Einzelsachverständigen Frau PD Dr. Katrin Hahn vom ACCB der Charité Berlin, von Frau Dr. Maïke Dohrn von der Klinik für Neurologie der Uniklinik RWTH Aachen und Herrn Professor Dr. Thomas Skripuletz von der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover, von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Dr. Riemann, Frau Dr. Nitsche, Frau Specht und Herr Neimann, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Skripuletz, für die Universitätsmedizin Charité Frau PD Dr. Hahn, für die Uniklinik RWTH Aachen Frau Dr. Dohrn, für Alnylam Germany Frau Dr. Becker und Herr Dr. Bertrand sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für AstraZeneca?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme ich gerne, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht. Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, auch für die einleitenden Worte. Wir möchten gerne von unserer Seite alle Teilnehmenden bei diesem Anhörungsmarathon heute begrüßen. Davor haben wir viel Respekt. Wir bedanken uns ebenfalls für die Möglichkeit, zur Nutzenbewertung von Eplontersen heute Stellung nehmen zu können. Bevor ich mit meinen Ausführungen fortfahre, möchte ich gerne das Team vorstellen, das heute an meiner Seite anwesend ist: Das sind Herr Neimann, der bei uns den Bereich Medizin repräsentiert, Frau Dr. Riemann, die heute für die methodischen und statistischen Fragestellungen zuständig ist, und Frau Dr. Nitsche und ich repräsentieren den Bereich Markt und Erstattung von AstraZeneca.

Ich möchte in meinen weiteren Ausführungen gerne auf drei Themenfelder eingehen: zunächst einmal auf den Wirkstoff selbst, auf den Wirkmechanismus und das Krankheitsbild. Ich möchte auch gerne auf die relevante Zulassungsstudie, die Neuro-TTRansform, eingehen und als Letztes auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie im Einzelnen.

Wie bereits angekündigt, zunächst zum Krankheitsbild und zum Wirkstoff: Eplontersen ist ein neues Arzneimittel, das erstmalig im März 2025 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit Polyneuropathien der Stadien 1 und 2 zugelassen wurde. Diese rasch fortschreitende und zudem seltene Stoffwechselerkrankung führt durch die pathologischen Ablagerungen eines fehlgefalteten Proteins, des Transthyretins oder kurz auch TTR, nach und nach zu gravierenden Schäden in Nerven und Organen.

Die Folgen sind sehr breit gefächert, da die krankheitsverursachenden Ablagerungen im gesamten Körper stattfinden können. Dadurch treten unter anderem schwere

neuropathische Schmerzen auf. Das sind brennende Schmerzen in Füßen und Händen, Muskelschwäche und Gleichgewichtsstörungen. Zudem können autonome Funktionen gestört werden, die zu gastrointestinalen Beeinträchtigungen führen können, wie zum Beispiel Durchfälle oder Kontinenzstörungen bis hin zu Lähmungen. Deshalb sind Patienten und Patientinnen durch die Erkrankung in ihrem Leben eingeschränkt und verlieren ohne Behandlung im Verlauf der Erkrankung innerhalb weniger Jahre ihre Unabhängigkeit und sind auf die Pflege von Angehörigen und Pflegepersonal angewiesen. Der rasch fortschreitende Mobilitätsverlust und die autonomen Funktionsstörungen führen zudem zu einem deutlichen Verlust der Lebensqualität. Durch die Beteiligung verschiedener lebenswichtiger Organe versterben die Patienten und Patientinnen ohne Therapie innerhalb von zehn Jahren nach Symptombeginn.

Eplontersen ist ein sogenannter Silencer der zweiten Generation mit einer innovativen Molekülkonjugation, die eine spezifische Aufnahme der Substanz in die Leberzellen und damit eine effiziente und stabile Suppression des TTR-Proteins ermöglicht. Das heißt, dieses fehlgefaltete Protein, von dem ich anfangs gesprochen habe, wird erst gar nicht gebildet, und somit können auch die Ablagerungen dieses fehlgefalteten Proteins vermieden werden. Durch die Konjugation wird zudem das Verträglichkeitsprofil von Eplontersen verbessert. Die Therapielast wird darüber hinaus durch die Applikationsform weiter reduziert. Die Eplontersen-Gabe erfolgt als monatliche Selbstapplikation mittels eines Fertigpens. Das ist ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung und im Alltag der Patienten und Patientinnen mit Polyneuropathien.

Als Nächstes möchte ich auf die Zulassungsstudie Neuro-TTRansform eingehen. Das ist eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie, deren Ergebnisse wir im Dossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben. Vor dem Hintergrund der bereits verfügbaren Therapien und dem rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf war in der Abstimmung mit der europäischen Zulassungsbehörde bei der Konzeption dieser Studie die Randomisierung von Patienten und Patientinnen in eine Placebo-Kontrollgruppe ethisch nicht vertretbar.

Stattdessen wurde hier eine externe Placebo-Kohorte aus der Zulassungsstudie von Inotersen als Vergleich herangezogen. Um die Vergleichbarkeit dieser beiden Studien und die Eignung der externen Placebo-Kohorte zu belegen, wurde ein Inotersen-Arm in der Studie Neuro-TTRansform mitgeführt. Für das Dossier wurde zusätzlich zum Vergleich mit einer externen Placebo-Kohorte auch ein direkter randomisierter Vergleich gegenüber Inotersen berechnet und dargestellt. Damit ermöglicht uns die Zulassungsstudie Neuro-TTRansform zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen. Auf der einen Seite können wir die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit im Vergleich zu Placebo, auf der anderen Seite einen aktiven Vergleich gegenüber Inotersen, ebenfalls einem Vertreter der Silencer-Klasse, beurteilen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde Vutrisiran, ebenfalls ein Silencer, als zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses definiert. Ein direkter Vergleich zu Vutrisiran war im Rahmen der Zulassung zum damaligen Zeitpunkt nicht möglich, da der Wirkstoff noch nicht zugelassen war, und gleichzeitig galt damals Inotersen als Standard of Care. Auch wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie mit den von uns dargelegten Daten der Zulassungsstudie formal nicht abgebildet werden kann und demnach eine formale Ableitung des Zusatznutzens nicht möglich ist, so gibt uns die Studie Neuro-TTRansform die Möglichkeit, die Wirksamkeit und Sicherheit von Eplontersen gegenüber einem anderen Silencer zu betrachten und damit wertvolle Aussagen zum therapeutischen Nutzen von Eplontersen abzuleiten.

Ich möchte gerne auf die Ergebnisse im Einzelnen eingehen und als erstes die Daten im Vergleich zu Placebo beleuchten: Im Vergleich zu Placebo konnte gezeigt werden, dass Eplontersen zu Woche 66 die durchschnittliche Serum-TTR-Konzentration um 70 Prozent

reduziert, polyneuropathische Leitsymptome sowie Gehfähigkeit stabilisiert und insgesamt zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität führt. Gleichzeitig konnten keine Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen festgestellt werden. Das heißt, das Sicherheitsprofil von Eplontersen war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil aus dem Placebo-Arm.

Nun möchte ich die Ergebnisse im Vergleich zu Inotersen darstellen: Im direkten Vergleich zu Inotersen konnte gezeigt werden, dass Eplontersen bis zur Woche 35 die Serumkonzentration des TTR-Proteins statistisch signifikant reduziert. Sowohl die Stabilisierung der klinischen Symptome als auch die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren zwischen den beiden Silencern vergleichbar.

In der Kategorie Sicherheit zeigte Eplontersen in mehreren Bereichen einen beträchtlichen Vorteil gegenüber Inotersen. So traten bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades unter Eplontersen 32 Prozent weniger Ereignisse auf als unter der Behandlung mit Inotersen. Darüber hinaus zeigte Eplontersen statistisch signifikante Vorteile bei der Verträglichkeit in der System-Organ-Klasse des Gastrointestinaltrakts mit einer Reduktion der Ereignisse um 15 Prozent. Zudem zeigte sich auch in der System-Organ-Klasse der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen eine Halbierung der Ereignisrate.

Diese klinisch relevanten Verbesserungen sind bedeutsam für die alltägliche Unabhängigkeit und die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen. Eplontersen erfüllt somit die zentralen Therapieziele für Amyloidose-Patienten und -Patientinnen mit Neuropathien. Das sind das Verhindern von Amyloid-Ablagerungen, die Stabilisierung der klinischen Symptome bzw. das Aufhalten der klinischen Progression. Von besonderer Bedeutung für die Patienten und Patientinnen sind der Erhalt der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit. Darüber hinaus liefert der Fertipen eine unabhängige und flexible Gestaltung des Alltags für die Betroffenen.

An dieser Stelle möchte ich gerne noch einmal zusammenfassen: Eplontersen bietet durch seine nachgewiesene Wirksamkeit, sein sehr gutes Sicherheitsprofil und durch seine einfache Anwendung mit einem Fertipen eine patientenrelevante und patientenindividuelle Therapiealternative. Als Silencer der zweiten Generation stellt Eplontersen eine innovative Weiterentwicklung der bestehenden Silencer dar.

Ich bedanke mich herzlich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen gerne für die Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. – Anknüpfend an das, was Sie gerade am Schluss gesagt haben, meine Frage an die Kliniker: Wir haben es bei der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit einer seltenen Erkrankung zu tun und Gott sei Dank für die Behandlung der damit einhergehenden Polyneuropathien bereits vier weitere Arzneimittel, die zugelassen sind. Vor diesem Hintergrund interessiert uns, wie Sie als Praktiker, die sehr intensiv mit der Behandlung der Patientinnen und Patienten befasst sind, den Stellenwert von Eplontersen im deutschen Versorgungskontext auch mit Blick auf die vier anderen zugelassenen Optionen einschätzen. Dazu hätte ich gerne Einschätzungen von Ihnen dreien. Beginnen wir mit Frau Dr. Dohrn. Bitte schön.

Frau Dr. Dohrn (Uniklinik RWTH Aachen): Ich denke, es gibt zwei wichtige Aspekte, die man bei der Frage benennen muss. Das erste ist überhaupt die Möglichkeit, dass es eine Behandlung gibt. Wir haben vor der Zulassung dieser ganzen Medikamente noch eine andere Realität erlebt. Wir haben die Patienten wirklich an dieser Erkrankung versterben sehen. Im Vergleich damit ist diese Situation, dass wir auf einem hochakademischen Niveau darüber diskutieren können, welches Medikament individuell für welchen Patienten vielleicht am besten geeignet ist, eine absolute Luxussituation.

Das ist nicht nur für uns als Behandler schön, sondern auch für die Patienten, weil allein die Möglichkeit auszuwählen, also diese Qual der Wahl in dem Fall sozusagen ermöglicht, überhaupt erst möglich macht, dass wir Shared Decision Making als Standard anwenden, die Patienten einbeziehen und eine gewisse Sicherheit geben können, wenn ein Medikament zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen nicht gegeben werden kann oder nicht vertragen wird, dass es noch andere Möglichkeiten gibt, zu wechseln. Das ist das eine, allgemein die Ebene. Es gibt eine Auswahlmöglichkeit, und da spielt Eplontersen eine große Rolle, weil es eine weitere Option ist. Der andere Aspekt ist der direkte Vergleich zwischen den Medikamenten. Meine Vorrednerin hat klargemacht, dass das aufgrund der Studienlage nur sehr eingeschränkt möglich ist. Ein Head-to-Head-Vergleich für Eplontersen wäre nur zu Inotersen möglich, wobei Inotersen aufgrund der Nebenwirkungen in der Behandlungsrealität im Prinzip keine Rolle mehr spielt, sodass das auf Datenbasis schwer zu sagen ist.

Der Vergleich hier wurde mit Vutrisiran hergestellt. Ich denke, dass das aus der Perspektive der Behandlungsrealität wichtig und gut ist. Aber wir können nicht datenbasiert sagen, welches Medikament besser ist. Ich wähle provokativ extra diese Formulierung, weil das genau die Frage ist. Es ist auch das Fazit gezogen worden, dass der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist. Dem würde ich entsprechend zustimmen. Es gibt viele Parallelen, zum Beispiel die subkutane Injektion und auch die moderne Konjugation, auch die Biochemie dahinter. Die GalNAc-Modifikation sind Gemeinsamkeiten. Aber es gibt auch Unterschiede im Dosierintervall, die Unterschiede zwischen dem Selbstinjektions-Pen und der Fertigspritze. Das sind kleine Unterschiede, wenn man nicht tief ins Detail schaut, aber doch Unterschiede. Das wird man individuell, Patient für Patient, entscheiden müssen. Das ist meine Einschätzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dohrn. – Ich frage Frau Hahn und Herrn Skripuletz, sehen Sie das ähnlich?

Frau PD Dr. Hahn (Universitätsmedizin Charité): Ich sehe es ähnlich. Ich glaube, wesentliche Punkte sind gemacht worden. Wir brauchen eine Erweiterung der therapeutischen Landschaft. Einige Punkte sind genannt worden. Die Amyloidose, die hereditäre TTR-Amyloidose, ist eine Systemerkrankung. Wir sammeln jetzt Erfahrung. Die Zulassungsstudien haben sich vor allem auf die Polyneuropathie fokussiert. Es sind aber auch andere Organe betroffen. Mit der Erweiterung der Optionen, die uns therapeutisch zur Verfügung stehen, lernen wir, welche Patienten auf welche der Indikationen oder auf welche der Manifestationen besser ansprechen. Die gastrointestinale Manifestation ist von Frau Specht hervorgehoben worden. Das ist etwas, was die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigt und es zumindest von der Zulassungsstudie für Eplontersen sehr gute Daten gibt. Das muss man sich anschauen.

Nicht zuletzt hat Frau Dohrn persönliche Präferenzen genannt. Das ist wichtig, Applikationsmodus Autoinjektor, gerade für Patienten, bei denen die Neuropathie an den oberen Extremitäten betont ist. Das betrifft ungefähr 20 Prozent, immerhin jeden Fünften. Das heißt, man braucht gewisse feinmotorische Fähigkeiten, um sich eine Spritze zu setzen. Der Autoinjektor, denke ich, macht es diesen Patienten relativ leicht, das trotz Polyneuropathie zu tun. Das wird in Zukunft eine Rolle spielen.

Auch wenn es hier nicht der richtige Ort ist, gesundheitsökonomische Überlegungen sind für uns im Bereich seltener Erkrankungen zunehmend relevant. Auch da ist es positiv zu bewerten, wenn sich die therapeutische Landschaft erweitert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hahn. – Herr Professor Skripuletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover): Ich sehe das ähnlich. Man kann den direkten Vergleich nicht herstellen, weil die Daten es nicht erlauben. Aber es gibt

den klinischen Alltag, und im klinischen Alltag werden die Stabilisatoren zumindest von Neurologen kaum eingesetzt. Es wird alles eingesetzt. Auch bei uns am Zentrum werden alle Substanzen eingesetzt, die verfügbar sind. Aber die Lage ist schon so, dass gerade die Stabilisatoren wie Tafamidis selten eingesetzt werden, weil die nur für die leichte Form der Polyneuropathie formell zugelassen sind.

Wir als Ärzte wollen Substanzen einsetzen, von denen wir überzeugt sind, dass sie wirksamer sind. Auch, wenn der Vergleich nicht möglich ist, gehen wir trotzdem davon aus, dass Gene Silencer wirksamer sind als Stabilisatoren. Das ist zumindest das allgemeine Verständnis der Wirkweise dieser Substanzen.

Die eine Substanz, das Inotersen, wir haben es gehört, wird einmal die Woche subkutan appliziert, macht auch Nebenwirkungen, spielt mittlerweile im klinischen Alltag kaum eine Rolle. Das Patisiran als Infusion alle drei Wochen setzen wir auch noch ein, aber der Patient muss alle drei Wochen die Klinik aufsuchen, sodass die Realität mittlerweile so aussieht, dass die Substanz Vutrisiran, das alle drei Monate subkutan verabreicht wird, der richtige Vergleich zu einer anderen Substanz ist, die einmal im Monat verabreicht wird, ob alle drei Monate, einmal im Monat, das ist sehr ähnlich.

Für beides gibt es Vor- und Nachteile. Es gibt auch Patienten, die einen Vorteil darin sehen, das einmal im Monat zu verabreichen, weil sie nicht an den Termin gebunden sind. Man muss strikt alle drei Monate die Injektion einsetzen. Das heißt, in der Regel wird das in der Klinik oder im spezialisierten Zentrum verabreicht. Wenn jemand zum Beispiel gerade urlaubsbedingt genau zu der Zeit nicht kann, dann kann er durch die Selbstapplikation zum Beispiel nach vier Monaten zum Termin kommen. Für eine gewisse Patientengruppe ist das ein gewisser Vorteil, nicht alle drei Monate. Aber das ist beides sehr ähnlich.

Man muss schon sagen, der Vergleich ist dann eher zu Vutrisiran. Das ist die Applikationsform auf einmal im Monat, alle drei Monate. Ich glaube, das ist aus Patientensicht kein großer Unterschied, hat beides Vor- und Nachteile. Beide Substanzen werden sich wahrscheinlich ähnlich einordnen, denke ich. Aber direkt vergleichen kann man es nicht. Was hier entscheidet ist, ist die Patientenpräferenz. Was möchte der Patient, wie er seinen Alltag gestalten möchte. Der eine ist noch berufstätig, der andere nicht. Das wird eher entscheidend sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Skripuletz. – Ich schaue in die Runde der Bänke, Patientenvertretung und des IQWiG. Gibt es Fragen? – Frau Bickel von der KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage. Die Kardiomyopathie spielt auch eine Rolle. Ist zu erwarten, dass der Wirkstoff auch für die Kardiomyopathie zugelassen wird oder werden soll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU, können Sie dazu etwas sagen? – Frau Nitsche, bitte.

Frau Dr. Nitsche (AstraZeneca): Momentan ist Eplontersen gemäß Fachinformationen nur für die Polyneuropathie zugelassen. Aber derzeit läuft eine Studie, die KARDIO-TRANSFORM, die die Kardiomyopathie betrachten wird, sodass wir auf eine positive Entscheidung der EMA in der Zukunft hoffen werden. Aber das muss am Ende auch die Europäische Arzneimittelkommission entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Nitsche.– Frau Bickel,

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Damit sind wir schon durch. Dann dürfen Sie noch einmal, Frau Specht. Es gibt nicht viel zusammenzufassen, weil die Kliniker im Prinzip gesagt haben, okay, es ist eine zusätzliche Option, und wir haben nicht die direkten Vergleichsdaten, aber trotzdem, können Sie kurz drei, vier Sätze zusammenfassend sagen.

Frau Specht (AstraZeneca): Tatsächlich gibt es dem Ganzen nicht mehr viel hinzuzufügen. Ich möchte nur einen Satz ergänzen, dass wir auch froh sind, dass mit Eplontersen eine weitere Therapiealternative in der Patientenversorgung besteht und wir, glaube ich, hier in der Diskussion die Weiterentwicklung der Silencer der zweiten Generation deutlich machen konnten. Wir hoffen, dass Sie zumindest eine kurze Pause einbauen können und bedanken uns für die Beiträge und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pausen werden überbewertet, sage ich an der Stelle. – Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Dr. Hahn, Frau Dr. Dohrn und Herrn Professor Skripuletz. Wir können diese Anhörung beenden und machen in sechs Minuten weiter. Danke schön und Ihnen einen schönen Resttag. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



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: 2024-B-232 Eplontersen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Eplontersen

[hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Leber- bzw. Herztransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
- Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023)
- Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eplontersen	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Eplontersen ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit Polyneuropathie (der Stadien 1 und 2) in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR) indiziert.
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.
Patisiran N07XX12 Onpattro®	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.
Inotersen N07XX15 Tegsedi®	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.
Vutrisiran N07XX18 Amvuttra®	Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-232 (Eplontersen)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	13
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
FAP	familial amyloid polyneuropathies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Neuropathy Impairment Score
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin-vermittelte Amyloidose
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Polyneuropathie (der Stadien 1 und 2) in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Polyneuropathie mit hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.03.2023 durchgeführt, die folgenden am 28.09.2023 und 11.09.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 405 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Magrinelli F et al., 2020 [3].

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy.

Fragestellung

To assess and compare the efficacy, acceptability, and tolerability of disease-modifying pharmacological agents for familial amyloid polyneuropathies (FAPs).

Methodik

Population:

- people aged 18 years or older, of either gender, with a diagnosis of FAP based on clinical or neurophysiological evidence of polyneuropathy, or both, and positive DNA testing for TTR, APOAI, GEL, or B2M gene mutations, irrespective of biopsy confirmation of amyloid deposits. We included people with FAP as the leading cause of their neuropathy

Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention

Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

Endpunkte:

- Disability due to FAP progression, Severity of peripheral neuropathy, Change in modified body mass index (mBMI), Quality of life, Severity of depression, Adverse events, Number of participants who died during the trial

Recherche/Suchzeitraum:

- On 18 November 2019: the Cochrane Neuromuscular Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- four RCTs involving 655 people with TTR-FAP

Charakteristika der Population:

- Siehe Ergebnisteil

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adams 2018	+	+	+	?	+	+	?
Benson 2018	+	+	+	?	?	+	?
Berk 2013	+	+	+	+	-	+	+
Coelho 2012	+	+	+	?	-	+	?

Studienergebnisse:

- Note: The trials investigated different drugs versus placebo and we did not conduct a meta-analysis.
 - Hinweis FBMed: Drei Studien untersuchten zugelassene AM. Diese sind in der Ergebnisdarstellung extrahiert.
- One RCT compared **tafamidis** with placebo in early-stage TTR-FAP (128 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. After 18 months, tafamidis might reduce progression of peripheral neuropathy slightly more than placebo (Neuropathy Impairment Score (NIS) in the lower limbs; mean difference (MD) -3.21 points, 95% confidential interval (CI) -5.63 to -0.79; $P = 0.009$; low-certainty evidence). However, tafamidis might lead to little or no difference in the change of quality of life between groups (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN) total score; MD -4.50 points, 95% CI -11.27 to 2.27; $P = 0.19$; very low-certainty evidence). No clear between-group difference was found in the numbers of participants who died (risk ratio (RR) 0.65, 95% CI 0.11 to 3.74; $P = 0.63$; very low-certainty evidence), who dropped out due to adverse events (RR 1.29, 95% CI 0.30 to 5.54; $P = 0.73$; very low-certainty evidence), or who experienced at least one severe adverse event during the trial (RR 1.16, 95% CI 0.37 to 3.62; $P = 0.79$; very low-certainty evidence).
- One RCT compared **patisiran** with placebo (225 randomised participants). After 18 months, patisiran reduced both progression of disability (Rasch-built Overall Disability Scale; least-squares MD 8.90 points, 95% CI 7.00 to 10.80; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence) and peripheral neuropathy (modified NIS plus 7 nerve tests - Alynlam version; least-squares MD -33.99 points, 95% CI -39.86 to -28.13; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence) more than placebo. At month 18, the change in quality of life between groups

favoured patisiran (Norfolk QOL-DN total score; least-squares MD -21.10 points, 95% CI -27.20 to -15.00; $P < 0.001$; low-certainty evidence). There was little or no between-group difference in the number of participants who died (RR 0.61, 95% CI 0.21 to 1.74; $P = 0.35$; low-certainty evidence), dropped out due to adverse events (RR 0.33, 95% CI 0.13 to 0.82; $P = 0.017$; low-certainty evidence), or experienced at least one severe adverse event (RR 0.91, 95% CI 0.64 to 1.28; $P = 0.58$; low-certainty evidence) during the trial.

- One RCT compared **inotersen** with placebo (172 randomised participants). The trial did not explore our predetermined disability outcome measures. From baseline to week 66, inotersen reduced progression of peripheral neuropathy more than placebo (modified NIS plus 7 nerve tests - Ionis version; MD -19.73 points, 95% CI -26.50 to -12.96; $P < 0.001$; moderate-certainty evidence). At week 65, the change in quality of life between groups favoured inotersen (Norfolk QOL-DN total score; MD -10.85 points, 95% CI -17.25 to -4.45; $P < 0.001$; low-certainty evidence). Inotersen may slightly increase mortality (RR 5.94, 95% CI 0.33 to 105.60; $P = 0.22$; low-certainty evidence) and occurrence of severe adverse events (RR 1.48, 95% CI 0.85 to 2.57; $P = 0.16$; low-certainty evidence) compared to placebo. More dropouts due to adverse events were observed in the inotersen than in the placebo group (RR 8.57, 95% CI 1.16 to 63.07; $P = 0.035$; low-certainty evidence).

Fazit der Autoren

Evidence on the pharmacological treatment of FAPs from RCTs is limited to TTR-FAP. No studies directly compare disease-modifying pharmacological treatments for TTR-FAP. Results from placebo-controlled trials indicate that tafamidis, diflunisal, patisiran, and inotersen may be beneficial in TTR-FAP, but further investigations are needed. Since direct comparative studies for TTR-FAP will be hampered by sample size and costs required to demonstrate superiority of one drug over another, long-term non-randomised open-label studies monitoring their efficacy and safety are needed.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Karam C et al., 2024 [2].

Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium nur teilweise erfüllt: a group of seven neurologists with expertise in ATTRv amyloidosis in the US
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, aber Umgang damit im Erstellungsprozess der LL nicht beschrieben.
- Unklar ob Suche systematisch erfolgte, keine systematische Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt.
- Empfehlungen mit Empfehlungsgrad zur Therapie liegen nicht vor.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic database searches [National Center for Biotechnology Information PubMed]
- Keine Angabe zu Suchzeitraum

LoE

- Nicht angegeben

GoR

- Where noted, strength of recommendations was categorized as Class I = strong, Class IIa = moderate, Class IIb = weak, based on the agreement of all experts, four or more, and less than four, respectively.

Empfehlungen

5 | TREATMENT CHOICE FOR ATTRV AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY IN THE US

A key part of disease management for patients diagnosed with ATTRv amyloidosis includes symptomatic treatments, which can reduce symptom burden but do not affect the underlying disease pathophysiology. Available treatments for symptomatic relief (listed in Table 5) range from providing physical therapy for improving gait and balance, to supporting devices (i.e., splints, ankle foot orthoses), and/or to different drugs for amelioration of specific symptoms (e.g., pain, GI manifestations, orthostatic hypotension).

Other than symptomatic treatment, there has been a notable increase in the range of disease-modifying treatment strategies investigated over the last 10–15 years, whereas previously liver transplantation was the only established treatment available. In addition to the underlying complications of the procedure, liver transplantation has variable efficacy across genotypes and is seldom recommended currently. 71 These disease-modifying treatments—which include TTR gene silencers (ribonucleic acid interference [RNAi] therapeutics patisiran²⁸ and vutrisiran;³⁰ antisense oligonucleotides [ASO] inotersen²⁹ and eplontersen) and TTR stabilizers (tafamidis, diflunisal)—have shown clinical benefit

through improving multisystem manifestations in patients with ATTRv amyloidosis.^{60,61,72–80} Of these, tafamidis, is approved in Europe but not in the US for the treatment of patients with polyneuropathy. Figure 3 illustrates the mode of action of the different classes of disease-modifying therapies for the treatment of ATTRv amyloidosis.

5.1 | Treatment recommendations and considerations

Based on the available efficacy data, indicating a benefit in both early-stage and more advanced ATTRv amyloidosis with polyneuropathy, we recommend the use of a TTR gene silencer therapeutic as a first-line treatment in the US for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy.

Outside of TTR gene silencers, the generic nonsteroidal anti-inflammatory drug diflunisal has been shown to have TTR-stabilizing properties and has been used off-label for the initial treatment of patients with mild neuropathy symptoms. In our experience, patients can remain stable on diflunisal for several years, but they should be monitored closely for disease progression or possible side effects, including gastroesophageal reflux disease or kidney disease. Once disease progression is observed, we recommend switching to a gene silencer therapy.

Recommendations on choice of a specific treatment are hindered by the lack of head-to-head studies of the agents described above, and the lack of a direct comparison of the pivotal trials.⁸¹ However, based on the efficacy data published, all gene-silencing agents are recommended as appropriate treatments for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy.

Although not approved for treatment of polyneuropathy in the US, tafamidis is approved for treatment of ATTRv amyloidosis with neurologic involvement in Europe and Latin America based on the evidence of efficacy in patients with early-stage Val30Met disease.^{74,82} In the US, tafamidis is approved only for the treatment of patients with TTR amyloid cardiomyopathy.⁸³

Clinicians should consider the efficacy and safety considerations when prescribing a particular disease-modifying therapy, in addition to any comorbidities and personal preferences around ease of use for the individual patient. For example, the Risk Evaluation and Mitigation Strategy weekly monitoring required for inotersen may be inconvenient for some patients, who may instead find the use of vutrisiran or eplontersen more attractive, which offers the same convenience of subcutaneous delivery but without the additional safety concerns. Alternatively, younger patients with no other health-related issues (kidney or thrombosis) may choose inotersen over patisiran for the convenience of the subcutaneous administration.

Prior liver transplantation may also be an influencing factor for disease-modifying treatment choice. Patients who experience neuropathy progression post-liver transplantation may benefit from treatment with gene silencers.^{84,85} In a Phase 3b study of 23 patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy progression post-liver transplantation, patisiran demonstrated a positive benefit:risk profile and was able to improve neuropathy, quality of life, and autonomic symptoms in these patients who had previously experienced disease worsening. A separate study showed that inotersen treatment could stabilize or improve neuropathy impairment in nine patients who had experienced disease progression post-liver transplantation, although three of the nine assessed patients discontinued inotersen treatment due to thrombocytopenia.⁸⁴

Ultimately, the choice of treatment should be a shared decision between the individual patient and the treating physician, factoring in patient status, drug efficacy and safety, and impact of administration and monitoring on patient lifestyle.

TABLE 5 Symptom management options for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy in the United States.

Symptoms/ manifestation targeted	Treatment/care management options	Side effects and other considerations for prescribing
Neuropathic pain	Gabapentin, pregabalin	Sedation, nausea, leg edema
	Duloxetine, venlafaxine	Nausea, constipation, dizziness
	Paracetamol	
	Oxcarbazepine, lamotrigine	Hyponatremia, nausea, vomiting
	Nortriptyline, amitriptyline	Constipation, orthostatic hypotension, sedation
Diarrhea	Tincture of opiod	Itching, nausea, constipation
	Loperamide	Dizziness, drowsiness, nausea, constipation
	Eluxadoline	Constipation, nausea, vomiting, abdominal pain, drowsiness
	Dicyclomine	Dizziness, dry mouth, nausea, vomiting, constipation
Constipation	Senna glycoside	Nausea, stomachache, diarrhea
	Docusate	Nausea, stomachache, diarrhea
	Metamucil	Nausea, intestinal gas, cramps, mild diarrhea
	Pyridostigmine	Stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, twitching, increased salivation
Appetite stimulant	Mirtazapine	Drowsiness, dizziness, confusion, dry mouth, constipation, nausea
	Dronabinol	Drowsiness, dizziness, confusion, stomach pain, nausea
Erectile dysfunction	Sildenafil	Headache, orthostatic hypotension, visual changes, congested or runny nose
	Alprostadil	Hypotension, headache, balanoposthitis
Orthostatic hypotension	Midodrine	Supine hypertension, itching, frequent urination
	Fludrocortisone	Supine hypertension, swelling, potential to worsen cardiac failure
	Droxidopa	Supine hypertension, headache, dizziness, nausea
	Pyridostigmine	Stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, twitching, increased salivation
	Atomoxetine Compression stockings and abdominal binder	Supine hypertension
Gastroparesis	Metoclopramide	Fatigue, dizziness, drowsiness, abnormal movements, headaches
	Erythromycin	Upset stomach, nausea, vomiting, loss of appetite, skin rash
Nausea, vomiting	Ondansetron	Prolonged QT, diarrhea, constipation, headache, fatigue and drowsiness, agitation
Dry eye	Preservative-free artificial tears	
	Nighttime mask and eye ointment or nighttime gel	
Hand weakness	Occupational therapy	
Gait, cervical/lumbar radiculopathy	Physical therapy/strengthening/core exercises	
Foot drop	AFO	
CTS	Wrist splints/surgical evaluation	
Oculoleptomeningeal involvement	No available treatment, although antiepileptic drugs may be used for seizures	Condition is very rare; however, the frequency may increase with prolonged survival; antiepileptic drugs should be used only for proven seizures on electroencephalogram
Hydrocephalus for oculoleptomeningeal types	VP shunt placement	

Abbreviations: AFO, ankle foot orthoses; ATTRv, hereditary transthyretin (v for variant); CTS, carpal tunnel syndrome; QT, QT interval; VP, ventriculoperitoneal.

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

The recommendations will improve outcomes and quality of life for patients with ATTR amyloidosis.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Keine Angabe ob Patienten involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A global review of these guidelines is planned every 3 years with a formal meeting of all the involved experts.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search using Medline publications from January 1980 to April 2021

LoE/GoR

Classes of recommendations.

Class	Definition	Wording
I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended
II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Ila	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Ilb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective and in some cases may be harmful	Is not recommended

Table 2:

Levels of evidence.

Level of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomised clinical trials or meta-analyses.
B	Data derived from a single randomised clinical trial or large nonrandomised studies.
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Recommendations

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)

- Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland. I, B
- Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi; patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance. IIa, C
- Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-

modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective IIa, C

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2024) am 10.09.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees
2	(amyloidos*):ti,ab,kw
3	(amyloid* AND (transthyretin* OR TTR OR polyneuropath*)):ti,ab,kw
4	(hATTR OR ATTRv OR ATTR OR "TTR FAP"):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 10.09.2024 ^{1,2,3}

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	amyloid neuropathies, familial[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

³ Ab 01.2023 preprint [pt] in PubMed eingefügt, durch NOT ausgeschlossen

#	Suchfrage
	selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 10.09.2024 ⁴

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	amyloid neuropathies, familial[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	amyloid*[ti] AND (hereditary[ti] OR familial[ti] OR neuropath*[ti])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

⁴ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.09.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
 2. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve* 2024;69(3):273-287.
 3. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(4):Cd012395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012395.pub2>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-232

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	7. Oktober 2024

Indikation
...ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit Polyneuropathie (der Stadien 1 und 2) in Verbindung mit einer hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR) indiziert.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Hintergrund Die hereditäre Transthyretin (ATTRv)-Amyloidose ist eine seltene, monogenetische, autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung, die durch eine Variante im <i>Transthyretin</i>-(<i>TTR</i>)-Gen hervorgerufen wird. Abhängig von der zugrunde liegenden Punktmutation treten Krankheitssymptome auf. Die Erkrankung, früher als familiäre Amyloidpolyneuropathie (FAP) bekannt, führt unbehandelt zu einer rasch fortschreitenden sensomotorischen Polyneuropathie, kardialen Funktionsstörungen und gastrointestinalen Beschwerden. Ohne Therapie endet die Erkrankung meist innerhalb von 7 bis 11 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome tödlich.¹⁻³ Bislang sind etwa 160 amyloidogene Veränderungen des <i>TTR</i>-Gens bekannt. Die Genvarianten destabilisieren das resultierende Tetramer und führen zu einer Fehlfaltung des Transthyretin-Monomers, wodurch die Amyloidbildung begünstigt wird. Die resultierenden Oligomere haben eine neurotoxische Wirkung und tragen zur Neurodegeneration bei, während die Amyloidfibrillen schließlich die Organfunktionen beeinträchtigen.⁴ In Deutschland sind über 400 Patienten bekannt (Stand 2016), was einer geschätzten Prävalenz von 5 pro 1 Million Einwohner entspricht.^{3, 5} Es wird jedoch von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. Die häufigste Mutation ist der Austausch der Aminosäure Valin gegen Methionin an Position 50 (nach der alten Klassifikation Val30Met, c.148G>A; p.Val50Met laut <i>Human Gene Mutation Database</i>).⁵ Während in Ländern mit hoher Prävalenz, wie Portugal, diese Mutation über 90 % der Fälle ausmacht, beträgt der Anteil in Deutschland nur etwa 40–60 %. Zudem wurden bei anderen Patienten mehr als 20 weitere amyloidogene <i>TTR</i>-Varianten identifiziert.³ Der Krankheitsverlauf variiert stark je nach genetischer Variante: Einige Mutationen führen primär zu einer Kardiomyopathie (z. B. p.Leu131Met und p.Val142Ile), während andere eine Polyneuropathie hervorrufen (z. B. p.Val50Met). Interessanterweise können auch bei Trägern derselben Mutation und innerhalb einer Familie deutliche klinische Unterschiede auftreten. Symptome und Stadien der Erkrankung Es wird zwischen einem früh und einem spät beginnenden Typ der Erkrankung unterschieden, wobei die Altersgrenze bei etwa 50 Jahren liegt. Das frühe Krankheitsbild (<i>early-onset</i>) manifestiert sich in der Regel im Alter von 25 bis 40 Jahren, während beim u.

a. auch in Deutschland vorkommenden *late-onset* Typ die ersten Symptome im Alter von 50 bis 80 Jahren auftreten.⁶ Der Verlauf der Erkrankung variiert stark, abhängig vom geografischen Vorkommen und dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome.⁶⁻⁸

Der Verdacht auf das Vorliegen einer ATTRv-Amyloidose entsteht durch die Kombination aus einer rasch fortschreitenden sensomotorischen Polyneuropathie, häufig mit autonomen Störungen oder Störungen der Schmerz- und Temperaturempfindung, sowie kardiologischen und/oder gastrointestinalen Symptomen. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Amyloid in einer Gewebebiopsie und die DNA-Sequenzierung des *TTR*-Gens zur Bestimmung der Mutation gestellt.⁹ In Deutschland ist anders als in anderen Ländern eine molekulargenetische Bestätigung der Diagnose ausreichend, der Nachweis von TTR-Amyloid im Gewebe nicht zwingend erforderlich, aber nach Meinung vieler Experten wünschenswert.⁹

Die Krankheitsstadien werden international in verschiedenen Klassifikationen erfasst. Die Einteilung nach Coutinho *et al.* unterscheidet vier Stadien (0–3; Tabelle 1), die für die Zulassung TTR-spezifischer, verlaufsmodifizierender Therapeutika von klinischer Bedeutung sind.¹⁰ Im Stadium 0 befinden sich asymptomatische Träger einer amyloidogenen TTR-Variante, bei denen das Erkrankungsrisiko jedoch variiert. Daher ist eine präsymptomatische Therapie nicht zugelassen. Frühe Symptome wie schmerzhafte Dysästhesien und verminderte Temperaturwahrnehmung (Small-Fiber-Neuropathie) treten häufig im Stadium 1 auf. Muskelkraft und Muskeleigenreflexe bleiben zunächst erhalten, doch die Beschwerden breiten sich auf höhere Körperregionen aus, oft begleitet von neuropathischen Schmerzen und einer Beteiligung myelinisierter Nerven, die zu Paresen, Sensibilitätsverlust und Areflexie führen können. In fortgeschrittenen Stadien können sensible Ataxien und Fußheberschwächen das Gehen erschweren. Wenn Gehhilfen erforderlich werden, spricht man von Stadium 2. Zusätzlich zur Polyneuropathie treten verstärkte autonome Dysfunktionen auf, wie Blutdruckabfälle bei Orthostase, Inkontinenz und gastrointestinale Motilitätsstörungen. Diese führen zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Gewichtsverlust und urogenitalen Infektionen.¹¹ Etwa 80 % der Patienten entwickeln eine restriktive Kardiomyopathie, und bei 10 % treten okuläre Manifestationen wie Glaskörpertrübungen auf. Spät im Krankheitsverlauf kann es auch zu einer renalen Beteiligung kommen. Eine fortschreitende Kachexie ist häufig, bedingt durch autonome Störungen und Resorptionsstörungen. Im Stadium 3 sind die Patienten meist auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig. Die derzeitigen Therapien sind nur für die Stadien 1 und 2 zugelassen.

Zur Erfassung des Schweregrads der Polyneuropathie wird zudem weltweit vor allem der *Peripheral Neuropathy Disability* (PND)-Score (Tabelle 2) verwendet.¹² Der PND-Score differenziert fünf Stadien nach dem Unterstützungsbedarf der Patienten beim Gehen. Beide Skalen legen jedoch den Fokus auf die Gehfähigkeit und berücksichtigen andere Symptome wie Schmerzen und autonome Störungen nur unzureichend.

Für eine detailliertere neurologische Beurteilung wird ferner der *Neuropathy Impairment Score* (NIS) herangezogen, der einen Summen-Score von 0 bis 244 Punkten umfasst.¹³ Ein erweiterter Score, der mNIS+7, integriert zusätzliche Parameter wie die Ergebnisse von Quantitativer Sensorischer Testung (QST), Elektroneurographie und autonomen Funktionsanalysen und wurde in klinischen Therapiestudien verwendet, z. B. bei den Zulassungsstudien für Inotersen (NEURO-TTR)¹⁴, Patisiran (APOLLO)¹⁵ und Vutrisiran (HELIOS-A)¹⁶.

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Amyloidpolyneuropathie nach Coutinho *et al.*¹⁰

Stadium 0 (asymptomatische TTR-Variantenträger)	Keine Symptome einer Polyneuropathie
--	--------------------------------------

Stadium 1	▪ Symptome in der Regel auf die Beine beschränkt ▪ Keine Unterstützung beim Gehen notwendig
Stadium 2	▪ Fortgeschrittene Symptome der Beine ▪ Unterstützung beim Gehen notwendig (Gehhilfe, Rollator)
Stadium 3	▪ Rollstuhl- oder bettgebunden ▪ Generalisierte Paresen

Tabelle 2. Polyneuropathy Disability (PND) Score¹²

PND 0	Keine neurologischen Symptome
PND I	Sensible Symptome in den Extremitäten, keine motorischen Einschränkungen
PND II	Einschränkungen beim Gehen, ohne eine Gehhilfe zu benötigen
PND IIIa	Einseitige Gehhilfe notwendig zum Gehen
PND IIIb	Beidseitige Gehhilfe (Stöcke, Krücken, Rollator) notwendig zum Gehen
PND IV	Rollstuhl- oder bettgebunden

Therapieoptionen

Im Einklang mit den bisherigen Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigte sich in den Placebo-Gruppen der kürzlich abgeschlossenen Therapiestudien eine schnelle Verschlechterung der neurologischen Symptome. Diese Verschlechterung ging parallel mit einer Abnahme der Lebensqualität einher.^{14, 15}

Ein zentrales Ziel der Behandlung ist das Stoppen der Krankheitsprogression. Wenn kausale Therapien aufgrund fortgeschrittener Symptome (Polyneuropathie-Stadium 3) oder durch Kontraindikationen bei Begleiterkrankungen nicht infrage kommen, liegt der Fokus des Krankheitsmanagements auf interdisziplinären symptomatischen Therapien. Angepasst an den individuellen klinischen Phänotyp und der diversen Organmanifestationen der Erkrankung zählen hierzu u.a. Schmerztherapie, operative Dekompression bei Karpaltunnelsyndrom, Herzschrittmacherimplantation, Herztransplantation, Dialyse, Nierentransplantation, Glaskörperchirurgie u.a.m.

Voraussetzungen für den Einsatz kausaler medikamentöser Therapien in Deutschland sind derzeit der Nachweis einer pathogenen, d.h. amyloidogenen Variante im *TTR*-Gen sowie einer symptomatischen Neuropathie bei erhaltener Gehfähigkeit (Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2). Für asymptomatische Anlageträger ist trotz nachgewiesenem Amyloid in einer Biopsie keine Therapie zugelassen. In speziellen Einzelfällen, wie bei asymptomatischen Anlageträgern mit *TTR*-Amyloid-Nachweis im operierten Karpaltunnel, können interdisziplinäre Amyloidoseboards eine fundierte Entscheidung über einen möglichen Therapiebeginn unterstützen.

Aktuell sind in Deutschland und Österreich vier Medikamente zur kausalerorientierten Behandlung der ATTRv-Amyloidose zugelassen. Die orthotope Lebertransplantation, obwohl seit 1990 bewährt, wird aufgrund moderner medikamentöser Alternativen heutzutage nicht mehr praktiziert.

Transthyretin-stabilisierende Therapien: Tafamidis, Diflunisal

Tafamidis

Tafamidis Meglumin (Vyndaqel™), ein oral verfügbares Benzoxazol-Molekül, bindet hochselektiv an humanes Plasma-TTR und stabilisiert die Struktur, indem es die Dissoziation des Tetramers – den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Amyloidbildung – verlangsamt.^{17, 18} Seit 2011 ist Tafamidis 20 mg/d für Patienten mit ATTRv-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen. In einer Phase-3-Studie konnte bei 60 % der mit Tafamidis behandelten Patienten eine klinische Verbesserung im NIS-LL-Score (dem NIS für die unteren Extremitäten) nach 18 Monaten erzielt werden, verglichen mit 38 % in der Placebogruppe.¹⁹ Weitere Studien bestätigten, dass Tafamidis sowohl Lebensqualität als auch modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) stabilisieren konnte, während sich diese Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten. Auch bei Nicht-p.Val50Met-Mutationsträgern zeigte Tafamidis positive Effekte.²⁰ Langzeitdaten belegen, dass der Therapieerfolg mit der Schwere der Symptome zu Behandlungsbeginn negativ korreliert und eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend ist.²¹

In einer 30-monatigen Phase-3-Studie mit 441 Patienten mit ATTR-assoziiierter Kardiomyopathie führte die Behandlung mit Tafamidis 61 mg/d zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, einer Verringerung kardiovaskulärer Krankenhausaufenthalte und besseren klinischen Belastbarkeitsmarkern im Vergleich zu Placebo.²² Tafamidis wurde gut vertragen, mit nur wenigen Nebenwirkungen. Seit 2019 ist Tafamidis in den USA und seit 2020 in Europa auch zur Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose zugelassen.

Diflunisal

Diflunisal, ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, stabilisiert ebenfalls TTR. Eine Studie mit 130 Patienten zeigte, dass der NIS+7 Score unter Diflunisal signifikant weniger anstieg als unter Placebo.²³ Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen, insbesondere nephro- und kardiotoxischer Effekte, wurde Diflunisal jedoch in Deutschland nicht zugelassen.

Translationsmodifizierende Therapien: Inotersen, Patisiran, Vutrisiran

Durch die sequenzspezifische Degradierung von Messenger- RNA (mRNA) kann die Translation eines Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen (*gene silencing*) etablierte. Unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation kann mit Hilfe dieses Mechanismus die Proteinexpression des *TTR*-Gens gezielt inhibiert werden. Die Translation von *TTR* findet ganz überwiegend in Hepatozyten statt. Es stellt also eine besondere Herausforderung dar, die translationsmodifizierende Substanz an den Zielort zu bringen, um dort einen möglichst effektiven und spezifischen *TTR*-Knock-down zu erreichen. Hierfür stehen seit 2018 in Deutschland das Antisense Oligonukleotid (ASO) Inotersen sowie das RNAi-Medikament Patisiran zur Verfügung, seit Oktober 2022 zusätzlich das RNAi-Medikament Vutrisiran.

Inotersen

Inotersen (Tegsedi™) ist eine kurzkettige, synthetische Nukleinsäure, welche einzelsträngig ihren Wirkort erreicht und nach Bindung der komplementären Prä-mRNA eine zelleigene RNase aktiviert. ASO stellen eine bereits klinisch etablierte Methode zur Regulation der Proteinexpression, z. B. zur Kontrolle toxischer *gain of function effects* dar.

In Europa ist Inotersen seit Juli, in den USA seit Oktober 2018 zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho *et al.* zugelassen. Es wird einmal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Lipidformulierung oder Prämedikation. Die klinische Zulassung basiert auf einer internationalen Phase-3-Studie (NEURO-TTR), an der 172 Patienten im Stadium 1 oder 2 teilnahmen. Die wöchentliche Gabe von Inotersen 284 mg s.c. führte bereits nach wenigen Gaben zu einer Reduktion der TTR-Konzentration im Serum auf ca. 25 % des Ausgangswertes. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es unter Verumtherapie innerhalb von 66 Wochen zu einem signifikanten Unterschied von 19,7 Punkten im mNIS+7 sowie von 11,7 Punkten im Norfolk-QoL-DN-Score (einem Selbstbefragungsbogen zur Lebensqualität), unabhängig vom Mutationstyp, Krankheitsstadium oder einer begleitenden Kardiomyopathie.¹⁴ Positive

Effekte zeigten sich auch bei Patienten, die mit Tafamidis oder Diflunisal vorbehandelt waren. Subgruppenanalysen mit Blick auf die ATTRv-Kardiomyopathie zeigten eine Reduktion der interventrikulären Septumdicke und des linksseitigen Ventrikelvolumens.

An Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Glomerulonephritiden sowie Blutbildveränderungen auf. Bei ca. 54 % der mit Inotersen behandelten Patienten kam es zu einem Abfall der Thrombozyten. Ein Patient verstarb im Rahmen der NEURO-TTR-Studie an einer intrakraniellen Blutung bei einer Thrombozytopenie unter 10/nl. Aufgrund dieser Beobachtungen müssen Thrombozytenwerte, Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) und die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) überwacht werden (Einzelheiten sind der Fachinformation zu entnehmen). Eine Vitamin A-Substitution unter der Therapie wird ebenfalls empfohlen, da der Vitamin A-Spiegel infolge der TTR-Reduktion signifikant abfallen kann (z. B. 3000 I.E. Vitamin A/Tag).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stufte im März 2019 den Zusatznutzen von Inotersen als nicht quantifizierbar ein. In der Gesamtschau der Ergebnisse der NEURO-TTR-Studie ergibt sich für Inotersen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bezüglich einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Demgegenüber stehen statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen (www.g-ba.de).

Patisiran

Der Wirkmechanismus von Patisiran (Onpattro™) beruht auf dem Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi), einem in eukaryontischen Zellen natürlich vorkommenden Mechanismus.²⁴ Es enthält doppelsträngige, 21 Basenpaare lange Oligonukleotide, die durch Erkennung der komplementären mRNA am 3'-Ende des *TTR*-Gens zur Bildung eines *RNA-induced silencing complex* (RISC) führen. Patisiran wurde im August 2018 in den USA und in der EU zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 nach Coutinho *et al.* zugelassen.

Die siRNA von Patisiran ist in Lipidnanopartikel (LNP) eingebunden, die eigens für die intravenöse Applikation des Wirkstoffs entwickelt wurden. Die LNP-Formulierung schützt die siRNA vor dem Abbau durch Nukleasen während des Transports zu den Zielzellen. Zudem ermöglichen die LNP die aktive Aufnahme des Wirkstoffes in die Hepatozyten. Nach rezeptorvermitteltem Andocken fusionieren die LNP mit der endosomalen Membran und geben dabei die siRNA ins Zytosol frei.²⁵

Die klinische Zulassung von Patisiran basierte auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Zulassungsstudie (APOLLO), an der 225 Patienten in weltweit 19 Ländern teilnahmen.¹⁵ Über 18 Monate erhielten 77 Patienten alle 3 Wochen Placebo und 148 Patienten Patisiran. In der Verumgruppe führte die Behandlung im Median zu einer 81 %igen Reduktion der TTR-Serumkonzentration. Beim primären Endpunkt, dem mNIS+7, zeigte sich eine signifikante Verbesserung unter Patisiran im Vergleich zu Placebo. Während sich der Symptom-Score unter Patisiran gegenüber der Baseline verbesserte ($-6,0 \pm 1,7$ Punkte), kam es unter Placebo zu einer deutlichen Verschlechterung um $28,0 \pm 2,6$ Punkte. Auch bei den sekundären Endpunkten einschließlich der Lebensqualität wurden unter Patisiran signifikante und klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo erreicht.^{15, 26} Subgruppenanalysen zeigten für Patisiran im Vergleich zu Placebo Verbesserungen struktureller und funktioneller kardialer Parameter (linksventrikuläre Hypertrophie, globaler longitudinaler Strain, N-terminales *pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), Gehgeschwindigkeit im 10 m-Walk-Test) als Hinweis auf positive Effekte auch auf eine ATTRv-assoziierte Kardiomyopathie.²⁷ Zu den häufigsten bislang gemeldeten Nebenwirkungen von Patisiran gehören periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen. Die insgesamt 13 in der APOLLO-Studie beobachteten Todesfälle waren gleichermaßen über die Kontroll- und die Verumgruppe verteilt und wurden als Folge der Grunderkrankung und nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation gewertet. Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht, appliziert über eine i.v. Infusion über ca. 80 min. einmal alle 3 Wochen. Eine antiallergische Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol und eine kombinierte H1/H2-Blockade sind bei jeder Gabe

notwendig. Patienten sollten außerdem Vitamin A in einer Dosis von etwa 2500 I.E. pro Tag einnehmen, da die Behandlung durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum zu einer Verringerung der Vitamin A-Konzentration führt.

Mit Beschluss vom 22.03.2019 bewertete der G-BA in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der APOLLO-Studie das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran bei Patienten mit ATTRv-Amyloidose im Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2 als beträchtlich (www.g-ba.de).

Vutrisiran

Vutrisiran (Amvuttra™) ist ein Konjugat aus einer synthetisch hergestellten, doppelsträngigen small interfering RNA (siRNA), die am sense-Strang mit einer verzweigten N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verbindung gekoppelt ist. Diese Verbindung bindet an den Asialoglycoprotein-Rezeptor auf der Oberfläche von Leberzellen. Hierdurch wird die gezielte Aufnahme des Wirkstoffs in die Leberzellen über rezeptorvermittelte Endozytose erleichtert. Dort erfolgt die Produktion des veränderten Transthyretins (TTR). Vutrisiran ist eine Weiterentwicklung des Patisirans in der zweiten Generation. Der intrazelluläre Wirkmechanismus von Vutrisiran ist nach der Aufnahme in die Hepatozyten identisch mit dem von Patisiran. Das Konjugat weist jedoch eine höhere Stabilität auf und verteilt sich effektiver in der Leber, wodurch eine geringere Dosierung und längere Applikationsintervalle möglich sind.²⁸ Vutrisiran wird alle drei Monate in einer Dosis von 25 mg subkutan verabreicht. Die Injektionen können auch von Hausärzten durchgeführt werden. Im Gegensatz zu Patisiran sind keine Prämedikation und auch kein spezielles Sicherheitsmonitoring erforderlich. Patienten sollten aber analog zur Therapie mit Patisiran Vitamin A in einer Dosis von etwa 2500 I.E. pro Tag einnehmen.

Die FDA-Zulassung basiert auf den Ergebnissen der HELIOS-A-Studie, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei Patienten mit ATTRv-Amyloidose und Polyneuropathie untersuchte.¹⁶ In dieser Studie wurden 164 Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert: 122 Patienten erhielten Vutrisiran als subkutane Injektion alle drei Monate, während 42 Patienten Patisiran als Vergleichsgruppe intravenös alle drei Wochen über einen Zeitraum von 18 Monaten erhielten. Die Wirksamkeit von Vutrisiran wurde durch den Vergleich mit einer Placebogruppe aus der APOLLO-Studie bewertet.¹⁶

Der primäre Endpunkt, die Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7), wurde nach 9 Monaten erreicht. Bei Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, kam es zu einer mittleren Verbesserung des mNIS+7 um 2,2 Punkte im Vergleich zu einer Verschlechterung um 14,8 Punkte in der Placebogruppe. Nach 9 Monaten zeigte die Hälfte der Patienten eine Verbesserung der Polyneuropathie-Symptomatik. Auch sekundäre Endpunkte wie die Verbesserung des Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)-Scores, der Gehgeschwindigkeit (gemessen im 10-Meter-Gehtest) und des mBMI wurden erreicht. Die Ergebnisse nach 18 Monaten stimmten mit denen nach 9 Monaten überein, und Vutrisiran war in Bezug auf die Senkung der TTR-Serumkonzentration nicht weniger wirksam als Patisiran.¹⁶

Vutrisiran zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit und Sicherheit aus. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Gelenkschmerzen (11 %), Atemnot (7 %) und ein Rückgang des Retinolspiegels (7 %).¹⁶

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA bescheinigten Vutrisiran im Januar 2023 einen geringen Zusatznutzen gegenüber Patisiran, vor allem aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils (www.g-ba.de). Hinsichtlich der Wirksamkeit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten.

Die HELIOS-B-Studie zeigte zudem, dass die Behandlung von Patienten mit ATTR-Amyloidose und Kardiomyopathie mit Vutrisiran das Risiko für Todesfälle jeglicher Ursache sowie kardiovaskuläre Ereignisse reduzierte und die Funktionsfähigkeit sowie Lebensqualität erhalten konnte.²⁹

Bioverfügbarkeit

Aufgrund ihres Wirkmechanismus in der Leber ist nicht davon auszugehen, dass die seltenen Manifestationen an Auge und Zentralnervensystem durch die Arzneimittelgruppe der *TTR*-Silencer kontrolliert wird. Die Blut-Hirn-Schranke ist hier eine Limitation, weil diese nur sehr kleine und möglichst ungeladene Moleküle überwinden können, und ASO- bzw. RNA-Partikel negativ geladen sind. Das heißt, sie können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, um zentralnervöse oder auch okuläre Amyloid-Manifestationen zu kontrollieren. Für Tafamidis wurde gezeigt, dass ein sehr geringer Prozentsatz des Plasmaspiegels auch im Liquor nachweisbar war. Nach der gängigen Kinetik des *TTR*-Zerfalls reicht dies jedoch nicht aus, um das *TTR*-Tetramer ausreichend zu stabilisieren.³⁰

90 % der *TTR*-Produktion, der hepatisch produzierte Anteil, wird von den *TTR*-Silencern sehr erfolgreich gesenkt. Der 10 %ige Anteil, der an anderen Orten jenseits der Blut-Hirn-Schranke produziert wird (Retina, Plexus choroideus) kann aufgrund der Pharmakokinetik hingegen nicht erreicht werden. Relevant ist dies allerdings nur in einem sehr geringen Prozentsatz an Patienten, da die Hauptmanifestationen der Erkrankung, und dies gilt insbesondere für die in Deutschland prävalenten *TTR*-Varianten, peripheres Nervensystem und Herz betreffen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in Deutschland

Die Auswahl des am besten geeigneten Therapiekonzeptes ist individuell und sollte sich an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jedes einzelnen Patienten orientieren. Im Polyneuropathie-Stadium 1 sind alle 4 Medikamente (Tafamidis 20 mg/d, Inotersen, Patisiran und Vutrisiran), im Stadium 2 nur die *TTR-Silencer* Inotersen, Patisiran und Vutrisiran zugelassen. Ergänzenswert ist, dass Vutrisiran lt. Fachinformation auch im Polyneuropathie-Stadium 3 weiter verordnet werden kann, so diese Therapie bereits in einem früheren Krankheitsstadium begonnen wurde (<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023851>). Der Einsatz von Vutrisiran kann auch nach Verlust der Gehfähigkeit (Stadium 3 bzw. PND-Score IV) noch sinnvoll sein, um beispielsweise progrediente Symptome der Polyneuropathie an den oberen Extremitäten sowie andere Organmanifestationen weiterhin zu kontrollieren.

Zeigt sich die Polyneuropathie eines Patienten progredient, muss und sollte nicht gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere ein nächstes Polyneuropathie-Stadium erreicht, sondern frühzeitig eine Therapieumstellung vorgenommen werden.^{9, 31}

Auch wenn *Head-to-Head*-Vergleiche einzelner zur Therapie der ATTRv-Amyloidose eingesetzter Arzneimittel nicht vorliegen, gelten die *TTR*-Silencer Inotersen, Patisiran und Vutrisiran als wirksamer im Vergleich zum *TTR*-Stabilisator Tafamidis. Bei einem NIS > 10 ist nicht mehr von einer suffizienten Verlaufsmodifikation der Polyneuropathie auszugehen.³²

Die meisten Amyloidose-Zentren in Deutschland sind daher dazu übergegangen, nach der *Hit-hard-and-early*-Strategie auch bereits in sehr frühen symptomatischen Polyneuropathie-Stadien (NIS < 10) eine Erstlinientherapie mit einem *TTR*-Silencer zu beginnen. Mit Blick auf die nicht unterlegene Wirksamkeit, die effektive Senkung der *TTR*-Serumkonzentration bei exzellenter Verträglichkeit und Sicherheit ohne erforderliche Prämedikation sowie patientenfreundlich langen Applikationsintervallen von 3 Monaten hat der subkutan verfügbare *second generation TTR-Silencer* Vutrisiran seinen intravenös applizierten Vorgänger Patisiran in Deutschland weitgehend abgelöst. Langzeitdaten fehlen allerdings zu allen *TTR*-Silencern.

Inotersen ist aufgrund seiner vergleichsweise häufigen Injektionen in einwöchigen Intervallen, der Gefahr einer arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie und/oder Glomerulonephritis und des daher indizierten Sicherheits-Monitorings bei fehlender Überlegenheit gegenüber

den beiden RNAi-Therapeutika in der Versorgungspraxis in Deutschland inzwischen nicht mehr relevant.

Vutrisiran kommt somit aktuell in der Versorgungspraxis in Deutschland die wichtigste Bedeutung in der Therapie der ATTRv-Amyloidose mit der Organmanifestation Polyneuropathie zu, unabhängig von Lebensalter des Patienten, zugrunde liegender TTR-Variante und Schweregrad der Polyneuropathie. Ca. 70-80 % der Patienten mit ATTRv-Amyloidose in Deutschland weisen den sog. gemischten Phänotyp auf, d.h. leiden an einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie. Mit Blick auf die positiven Daten zum Vutrisiran aus den Studien HELIOS-A (Indikation: Polyneuropathie) und HELIOS-B (Indikation: Kardiomyopathie) ist von einer guten Wirksamkeit auf beide bei dieser Erkrankung relevanten Organsysteme (peripheres Nervensystem und Herz) bei sehr guter Verträglichkeit und bislang nicht bekannten Arzneimittelinteraktionen auszugehen. Künftige, aktuell (noch) nicht zugelassene, *TTR*-spezifische Therapeutika (das ASO Eplontersen, CRISPR-Cas9-basierte Therapeutika, Amyloid-depletierende Antikörper) werden daher an den Daten zum Vutrisiran kritisch gemessen werden müssen.

Referenzliste:

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.
2. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:4499-4503.
3. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. 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. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
4. Buxbaum JN. Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:2086.
5. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57:829-837.
6. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56:431-435.
7. Conceicao I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 2007;35:116-118.
8. Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771-1776.
9. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J Neurol* 2021;268:3610-3625.
10. Coutinho P, Lázaro Da Silva A, Lopes J, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid Amyloidosis* 1980:88-98.
11. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
12. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.
13. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980;8:590-596.
14. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.

15. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
16. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023;30:1-9.
17. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:9629-9634.
18. Said G, Gripon S, Kirkpatrick P. Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:185-186.
19. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
20. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011-1020.
21. Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017;264:268-276.
22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
23. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
24. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-829.
25. Zhao Y, Huang L. Lipid nanoparticles for gene delivery. *Adv Genet* 2014;88:13-36.
26. Obici L, Berk JL, Gonzalez-Duarte A, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2020;27:153-162.
27. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
28. Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs* 2023;37:127-142.
29. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024.
30. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, et al. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem* 2021;156:802-818.
31. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid* 2022;29:143-155.
32. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight* 2019;4.