



# 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):

Vutrisiran (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin  
Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Vom 22. Januar 2026

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	16
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss .....	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung .....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme: Alnylam Germany GmbH .....	32

5.2	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH .....	63
5.3	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH .....	68
5.4	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH .....	76
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	81
5.6	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) .....	86
D.	Anlagen .....	119
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	119
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	132

## **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.

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**

Der Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra) wurde am 15. Oktober 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Amvuttra ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Am 5. Juni 2025 hat Vutrisiran die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug-Status für Vutrisiran eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt der Beschlussfassung die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze bereits überschritten.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Juli 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Vutrisiran mit dem neuen Anwendungsgebiet „Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Vutrisiran 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Vutrisiran 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 Vutrisiran (Amvuttra) gemäß Fachinformation**

Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22.01.2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vutrisiran:**

- Tafamidis

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 vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Vutrisiran die Wirkstoffe Tafamidis und Acoramidis zugelassen.
- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht -medikamentöse Behandlungsoption in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
  - Acoramidis (Beschluss vom 18. September 2025)
- 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.

Die Leitlinien und Fachgesellschaften empfehlen zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie eine Therapie mit dem krankheitsmodifizierenden Wirkstoff Tafamidis.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlungen grundsätzlich eine Leber- bzw. Herztransplantation in Betracht. Allerdings ist die Therapieentscheidung zur Durchführung einer kausalen Therapie der Grunderkrankung in Form einer Leber- und/oder einer Herztransplantation stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt nur für Patientinnen und Patienten infrage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. Entsprechend sind diese Verfahren nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit umfasst.

Bei dem Wirkstoff Acoramidis handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet (Zulassung am 10. Februar 2025). Im Nutzenbewertungsverfahren konnte gegenüber Tafamidis kein Zusatznutzen festgestellt werden. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Acoramidis für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Basierend auf der Evidenz sowie unter Berücksichtigung des im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens für Tafamidis im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) eine Therapie mit Tafamidis als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und/oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt wird.

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 Vutrisiran wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vorliegende Bewertung basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HELIOS-B. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vutrisiran mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit einer hereditären (hATTR-CM) oder Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (wtATTR-CM) mit Kardiomyopathie.

Insgesamt wurden in der Studie 655 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 25 mg Vutrisiran (N = 326) oder Placebo (N = 329) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), ATTR-Krankheitstyp (hATTR-CM vs. wtATTR-CM), sowie NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I oder II und Alter < 75 Jahre vs. alle anderen).

Die Behandlung mit Vutrisiran erfolgte entsprechend der Fachinformation über einen geplanten Zeitraum von bis zu 36 Monaten. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme die Behandlung mit Vutrisiran in einer offenen Extensionsphase bis zu 2 Jahre lang fortsetzen.

Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, sollten diese Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Nutzenbewertungsdossier Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation ohne Tafamidis-Hintergrundbehandlung ergänzend dar. Ergebnisse für die Teilpopulation mit einer Tafamidis-Hintergrundbehandlung stellt der pharmazeutische Unternehmer hingegen nicht dar.

Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die von ihm identifizierte Studie HELIOS-B als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass in der Studie HELIOS-B die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis nicht als Komparator für einen direkten Vergleich mit Vutrisiran eingesetzt wurde.

Es ist daher zutreffend, dass die Studie somit keine Aussagen für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis erlaubt.

Allerdings erhielt ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (insgesamt 40 % der Studienteilnehmenden, das heißt 130 von 326 Personen im Vutrisiran-Arm und 129 von 329 Personen im Placebo-Arm) bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt wurde. In der Studie HELIOS-B wurden somit Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder Vutrisiran + Tafamidis oder Placebo + Tafamidis über einen Zeitraum von mindestens 30 Monaten erhalten haben. Die Studie würde somit für eine Teilpopulation der eingeschlossenen Studienteilnehmenden vergleichende Aussagen von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis gegenüber Tafamidis als Monotherapie ermöglichen.

Gesondert für diese Teilpopulation aufbereitete Daten legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren vor. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die Daten aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, Auswertungen der Daten für die Teilpopulation, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten hat, vorzulegen. Diese Daten legt der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung jedoch erneut nicht vor. Insgesamt ist festzustellen, dass die Studie HELIOS-B potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis als Monotherapie enthält. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Daten für die Teilpopulation nicht gesondert aufbereitet zur Verfügung zu stellen, wird kritisch gesehen.

Für Vutrisiran zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie ist daher ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Vutrisiran. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tafamidis bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die zulassungsbegründende Studie HELIOS-B vor, in der Vutrisiran mit Placebo verglichen wurde. Die Studie erlaubt somit keine Aussagen für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis. Allerdings erhielt ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (insgesamt 40 % der Studienteilnehmenden) bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt wurde. In der Studie HELIOS-B wurden somit Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder Vutrisiran + Tafamidis oder Placebo + Tafamidis erhalten haben. Die Studie würde somit für eine Teilpopulation der eingeschlossenen Studienteilnehmenden vergleichende Aussagen von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis gegenüber Tafamidis als Monotherapie ermöglichen. Die Daten für diese Teilpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung jedoch nicht gesondert aufbereitet vor. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird kritisch gesehen.

Für Vutrisiran zur Behandlung von Erwachsenen mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie ist daher ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis 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, deren Berechnung auf den Zahlen aus dem Vorbeschluss zu Tafamidis<sup>2</sup> basiert und die anhand der aktuellen Bevölkerungszahlen und dem Anteil an gesetzlich Versicherten im Jahr 2024 aktualisiert wurde.

Im Verfahren zu Acoramidis<sup>3</sup> aus dem Jahr 2025 wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet zuletzt eine Spanne für Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben, die insgesamt breiter gefasst ist und die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne vollständig umfasst.

Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für alle Berechnungsansätze insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Die breitere Spanne, die dem

---

<sup>2</sup> Beschluss zu Tafamidis vom 20. Mai 2021

<sup>3</sup> Beschluss zu Acoramidis vom 18. September 2025

Beschluss zu Acoramidis zugrunde liegt, trägt diesen Unsicherheiten im höheren Maße Rechnung und wird deshalb auch diesem Beschluss zu Vutrisiran zugrunde gelegt.

### **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 Vutrisiran (Amvuttra) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 02. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vutrisiran sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) 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: 1. November 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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

### Behandlungsdauer:

#### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran	Kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

### Verbrauch:

#### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

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					
Vutrisiran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	4,0	4,0 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis	61 mg	61 mg	1 x 61 mg	365,0	365,0 x 61 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:

#### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vutrisiran	1 ILO	79 799,01 €	1,77 €	4 556,74 €	75 240,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis	30 WKA	11 778,41 €	1,77 €	669,38 €	11 107,26 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 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 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 der Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

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 Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

- 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 Vutrisiran (Amvuttra); Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Juni 2025

### **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 9. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 2. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vutrisiran beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Juli 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 Vutrisiran beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2025 statt.

Mit Schreiben vom 28. November 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Januar 2026 übermittelt.

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 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. November 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	2. Dezember 2025 16. Dezember 2025 6. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**5. 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 (neues Anwendungsgebiet: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 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 20. November 2025 (BAnz AT 17.02.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Vutrisiran gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Vutrisiran**

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 27.02.2026 B6

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Juni 2025):**

Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Tafamidis

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

---

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-93) und dem Addendum (A25-149), 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 Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

circa 1 760 bis 2 120 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 Amvuttra (Wirkstoff: Vutrisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vutrisiran sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte sowie praktische Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vutrisiran	300 962,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tafamidis	135 138,33 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 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 Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

- 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.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 27.02.2026 B6

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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Vutrisiran eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 5. Januar 2026 übermittelt.

### **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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesellschaften 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 Vutrisiran (Neues Anwendungsgebiet: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Neues Anwendungsgebiet: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vutrisiran
- **Handelsname:** Amvuttra
- **Therapeutisches Gebiet:** Transthyretin-Amyloidose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alnylam Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-07-15-D-1214

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 573,15 kB)

#### Modul 2

(PDF 622,87 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,24 MB)

#### Modul 4

(PDF 3,55 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1241/>

15.10.2025 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,38 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra)

Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vutrisiran:

Tafamidis

Stand der Information: Juli 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 15.10.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 629,73 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,94 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2025
  - Mündliche Anhörung: 24.11.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 **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 Ärztesellschaften 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 **05.11.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vutrisiran - 2025-07-15-D-1214*). 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 beigefügt 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 24.11.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.11.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vutrisiran (Neues Anwendungsgebiet: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mi

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. November 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alnylam Germany GmbH	05.11.2025
Novo Nordisk Pharma GmbH	16.10.2025
Bayer Vital GmbH	29.10.2025
AstraZeneca	03.11.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	05.11.2025
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	05.11.2025

### 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
<b>Alnylam Germany GmbH</b>						
Herr Dr. Bäumer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Bertrand	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Mahrt	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Becker	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novo Nordisk Pharma GmbH</b>						
Herr Blüggel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bayer Vital GmbH</b>						
Frau Dr. Plate	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>AstraZeneca</b>						
Frau Dr. Winter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Nitsche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</b>						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (DGK) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</b>						
Herr Prof. Dr. Yilmaz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau PD Dr. Morbach	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: Alnylam Germany GmbH

Datum	05. November 2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra®), 2025-07-15-D-1214
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</b></p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden „Alnylam“) hat am 2. Juli 2025 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra®) eingereicht. Zuvor hatte die Europäische Kommission am 5. Juni 2025 die Zulassungserweiterung für Vutrisiran zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erteilt [1].</p> <p>Vutrisiran wirkt über das innovative Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi) und hemmt dadurch gezielt die Expression des krankheitsauslösenden Transthyretin-Proteins. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und seiner patientenrelevanten Vorteile hat Vutrisiran vom <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) den Orphan-Drug-Status erhalten, der im Zuge der Zulassungserweiterung durch die Europäische Kommission bestätigt wurde [1].</p> <p>Vutrisiran wurde bereits in der Indikation „Hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2“ bewertet. Mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 6. April 2023 [2] wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Patisiran festgestellt. Wie auch in diesem ersten Bewertungsverfahren hat Alnylam mit der aktuellen Dossiereinreichung in dem Indikationsgebiet ATTR-CM unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>§ 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V angezeigt. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 15. Oktober 2025 veröffentlicht [3].</p> <p>Mit dem vorliegenden Dokument nimmt Alnylam insbesondere zu den folgenden Aspekten Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Studie HELIOS-B ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vutrisiran nicht geeignet</li><li>• Für die GKV-Zielpopulation in der ATTR-CM wird eine Spanne von 1.788 bis 1.840 Patienten empfohlen</li></ul>	
<p><b>Einleitung: Vutrisiran stellt eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit ATTR-CM dar</b></p> <p>Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung, die durch die Ablagerung fehlgefalteter Transthyretin (TTR)-Proteine in verschiedenen Geweben und Organen verursacht wird und dadurch zu erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten führt [4-8].</p> <p>Die ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist eine häufige kardiale Manifestation der Erkrankung, die auf der vermehrten Ablagerung von TTR-Amyloidfibrillen im Herzen beruht. Die ATTR-CM führt zu einer progressiven Verschlechterung der Herzfunktion, die letztlich tödlich endet. Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigen eine geschätzte mediane Überlebenszeit der Patienten von 2,1 bis 5,8 Jahren ab Diagnosestellung [9-11].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz Verfügbarkeit der TTR-Stabilisatoren Tafamidis und Acoramidis besteht bei Patienten mit einer ATTR-CM weiterhin ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf an innovativen Therapien, die direkt an der Krankheitsursache ansetzen und dadurch die Sterblichkeit und kardiovaskuläre Morbidität reduzieren sowie den Verlust an Lebensqualität, körperlicher Funktion und kardialer Leistungsfähigkeit aufhalten.</p> <p>Vutrisiran (Amvuttra®) ist seit 2022 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen und stellt bereits eine etablierte Therapieoption für die ATTR-Amyloidose dar. Mit der Zulassungserweiterung von Vutrisiran steht nun erstmalig ein Wirkstoff zur Behandlung der ATTR-CM zur Verfügung, der früh – <i>upstream</i> der TTR-Stabilisatoren – in den Pathomechanismus eingreift [12, 13].</p> <p>Vutrisiran ist eine kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>, siRNA), die mittels RNAi die Synthese von TTR inhibiert. Dadurch wird ein schneller und anhaltender Knockdown von pathogenem TTR erzielt [12].</p>	

**Die Studie HELIOS-B ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vutrisiran nicht geeignet**

Im Rahmen der systematischen Recherche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurde keine aktiv kontrollierte Studie identifiziert, die Vutrisiran direkt mit der zVT Tafamidis vergleicht.

Ziel der pivotalen placebokontrollierten Studie HELIOS-B war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vutrisiran gegenüber Placebo bei Patienten mit einer ATTR-CM in der Gesamtpopulation sowie der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Die Monotherapiepopulation umfasst dabei alle Patienten der Gesamtpopulation, die zu Studienbeginn keine Tafamidis-Hintergrundtherapie erhielten. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Vutrisiran gegenüber Placebo in allen primären und sekundären sowie mehreren explorativen Endpunkten [13]. Diese Vorteile zeigen sich konsistent für die Gesamtpopulation als auch für therapienaive Patienten in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.

Wie zuvor bereits angedeutet, umfasste die Gesamtpopulation neben therapienaiven Patienten auch Patienten, die zu Baseline bereits eine zulassungskonforme Tafamidis-Therapie erhielten und diese in beiden Behandlungsarmen als Hintergrundtherapie fortsetzen konnten. Das Studiendesign von HELIOS-B war jedoch nicht darauf ausgelegt, einen therapeutischen Vergleich spezifisch für die Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie vorzunehmen.

Aus Sicht von Alnylam ist die Studie HELIOS-B daher nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber Tafamidis im Sinne des § 35a zu belegen. Daher wurde die Studie HELIOS-B im Nutzendossier lediglich als bestverfügbare Evidenz zum medizinischen Nutzen von Vutrisiran dargestellt.

Die vorliegende Bewertung basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HELIOS-B. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vutrisiran mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit einer hereditären (hATTR-CM) oder Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (wtATTR-CM) mit Kardiomyopathie.

Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die von ihm identifizierte Studie HELIOS-B als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass in der Studie HELIOS-B die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis nicht als Komparator für einen direkten Vergleich mit Vutrisiran eingesetzt wurde.

Es ist daher zutreffend, dass die Studie somit keine Aussagen für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis erlaubt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung nimmt das IQWiG diesen Sachverhalt zur Kenntnis, vertritt jedoch die Ansicht, ein Vergleich innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie könne relevante Informationen zur Bewertung von Vutrisiran liefern [3]. Alnylam widerspricht dieser Einschätzung aus methodischen Gründen, die im Folgenden dargelegt werden.</p> <p><b>1. Die Studie HELIOS-B wurde weder für einen direkten Vergleich zwischen Vutrisiran und Tafamidis, noch für die Untersuchung eines kombinierten Therapieeffektes von Vutrisiran und Tafamidis konzipiert und statistisch gepowert.</b></p> <p>Das Ziel der randomisierten Studie HELIOS-B war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei der Behandlung der ATTR-CM im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die Einschlusskriterien der Studie wurden so gewählt, dass die Studienpopulation repräsentativ für Patienten mit einer ATTR-CM ist und dabei sowohl Patienten mit laufender Tafamidis-Behandlung als auch Tafamidis-naive Patienten umfasste. Dieses Studiendesign ist in Einklang mit ethischen Erwägungsgründen: Zum Zeitpunkt der Studienplanung und -initiierung war Tafamidis nur in wenigen teilnehmenden Ländern für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen bzw. verfügbar. Bei Patienten, die zu Studienbeginn jedoch bereits auf Tafamidis eingestellt waren, wäre ein Absetzen der Therapie in einer randomisierten Studie aus ethischen Gründen nicht vertretbar gewesen. Daher wurde den Studienteilnehmern gemäß Studienprotokoll die Fortführung einer laufenden Tafamidis-Behandlung als Hintergrundtherapie ermöglicht. Um den <i>Confounding</i>-Effekt beherrschbar zu halten, durften nicht mehr als 40 % der</p>	<p>Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, sollten diese Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen.</p> <p>Ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (insgesamt 40 % der Studienteilnehmenden, das heißt 130 von 326 Personen im Vutrisiran-Arm und 129 von 329 Personen im Placebo-Arm) erhielten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine</p>



Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beeinträchtigt. So waren die Patienten in dieser Subgruppe im Median bereits seit 9,2 Monaten (Vutrisiranarm) bzw. 11,3 Monaten (Placeboarm) vor Studienbeginn mit Tafamidis vorbehandelt; die Spanne reicht dabei von einem Monat bis zu mehr als fünf Jahren [13]. Es ist daher davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten trotz des zeitverzögert eintretenden Behandlungseffekts von Tafamidis ausreichend Zeit für den Wirkeintritt von Tafamidis bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand. Aufgrund dieses zeitlichen Vorsprungs würde ein Behandlungsvergleich gegen Tafamidis einen unfairen Nachteil für Vutrisiran bedeuten, der bei einem direkten Vergleich mit zeitgleichem Therapiebeginn nicht bestünde.</p> <p>Darüber hinaus deutet die lange Vortherapiezeit mit Tafamidis darauf hin, dass die meisten Patienten unter Tafamidis bereits vor Studienbeginn entsprechend gut auf diese Medikation eingestellt waren. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die Tafamidis nicht vertragen oder schlecht darauf angesprochen haben, in der Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie selektiv unterrepräsentiert sind.</p> <p>Anders als bei Tafamidis kann bei Vutrisiran keine solche Vorselektion stattgefunden haben, da die Therapie mit Vutrisiran erst zu Studienbeginn initiiert wurde und die therapeutische Wirkung direkt ab der ersten Gabe des Studienmedikaments untersucht wurde.</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) kam im Rahmen des <i>European Public Assessment Report</i> (EPAR) auf Basis von explorativen <i>post-hoc</i>-Analysen zu dem Schluss, dass Patienten, die sich unter Tafamidis verschlechtern, tendenziell stärker von Vutrisiran profitieren als Patienten, die sich unter Tafamidis bereits stabilisiert hatten. Es ist daher nicht möglich, bei der Patientengruppe mit einer Tafamidis-</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrundtherapie den Therapieeffekt von Vutrisiran belastbar zu messen. Auch die EMA leitete explizit keine Rückschlüsse auf den klinischen Effekt einer Tafamidis-Hintergrundtherapie aus der Studie HELIOS-B ab [14].</p> <p>Aufgrund der hier dargestellten Umstände kann innerhalb der Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie eine Selektionsverzerrung nicht ausgeschlossen werden. Diese könnte ein nicht unerhebliches Risiko einer systematischen Überschätzung des therapeutischen Effekts von Tafamidis bergen und die Aussagekraft der Ergebnisse der Subgruppe entscheidend beeinträchtigen.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Zusammenfassend liefert die Studie HELIOS-B keine direkt vergleichende Evidenz zwischen Vutrisiran und der zVT Tafamidis, die für die Nutzenbewertung von Vutrisiran geeignet wäre. Die Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie ist aufgrund fehlender statistischer Power sowie einer unterschiedlich langen Vorbehandlung und dem damit verbundenen Risiko von Selektionsverzerrungen nicht dazu geeignet, eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu stützen.</p> <p>Die EMA sah ebenfalls erhebliche Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse der Studie HELIOS-B für Patienten, die eine Tafamidis-Hintergrundtherapie erhielten, und hat hieraus keine spezifischen Empfehlungen abgeleitet. Alnylam sieht es übereinstimmend mit der Zulassungsbehörde als nicht möglich an, anhand eines Vergleichs innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie eine belastbare Aussage zum Zusatznutzen von Vutrisiran abzuleiten.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch wenn die Studie HELIOS-B es zwar nicht ermöglicht, einen Zusatznutzen von Vutrisiran nach der Methodik der Nutzenbewertung nachzuweisen, zeigt sie eindrücklich, dass Vutrisiran den therapeutischen Bedarf in hohem Maße deckt und eine wichtige Therapieoption in der ATTR-CM darstellt. Im primären Komposit-Endpunkt reduzierte Vutrisiran das Risiko für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse in der Gesamtpopulation signifikant um 28 %. Dies entspricht einer <i>Number Needed to Treat</i> (NNT) von 4 Patienten. In der Einzelbetrachtung über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran statistisch signifikant um 36 % geringer als unter Placebo [13]. Konsistente Ergebnisse zeigte Vutrisiran für die weiteren sekundären Endpunkte mit statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der funktionellen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Summenscore des <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>) und des Schweregrads der Herzinsuffizienz (NYHA [<i>New York Heart Association</i>]-Klasse) bei gleichzeitig guter Verträglichkeit [13]. Vergleichbare und ebenfalls durchweg statistisch signifikante Ergebnisse wurden für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation erzielt [13], wobei eine NNT von 3 Patienten für den primären Endpunkt erreicht wird. Basierend auf einem aktuellen Datenschnitt der Verlängerungsstudie von HELIOS-B zeigte sich eine Reduktion des Mortalitätsrisikos von 37 % in der Gesamtpopulation sowie von 39 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation [15].</p> <p>Die Wirksamkeit von Vutrisiran war in allen <i>a priori</i> definierten Subgruppen konsistent, unabhängig von Alter, einer Tafamidis-Behandlung zu Baseline, dem ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, der</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Nutzenbewertungsdossier Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation ohne Tafamidis-Hintergrundbehandlung ergänzend dar.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NYHA-Klasse oder den NT-proBNP-Werten zu Baseline. Darüber hinaus blieben die funktionelle Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten unter Vutrisiran erhalten, und auch die kardialen Parameter der in HELIOS-B mit Vutrisiran behandelten Patienten blieben stabil [13].</p> <p>Vutrisiran weist indikationsübergreifend ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das sich auch in den Ergebnissen der Studie HELIOS-B widerspiegelt und mit weltweit bisher über 8.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt ist [16].</p> <p>Ein weiterer Vorteil von Vutrisiran ist die patientenfreundliche subkutane Verabreichung mit einer Dosierung von nur vier Injektionen pro Jahr, entweder als Selbstadministration oder durch medizinisches Fachpersonal [12].</p> <p>Der Orphan-Drug-Status von Vutrisiran unterstreicht nicht nur die Seltenheit der Erkrankung und den weiterhin bestehenden hohen medizinischen Bedarf, sondern auch den innovativen Charakter und erheblichen therapeutischen Nutzen von Vutrisiran [1].</p> <p>Zusammenfassend bietet Vutrisiran Patienten mit einer ATTR-CM eine zielgerichtete Therapieoption, die sich durch einen schnellen und anhaltenden Knockdown von pathogenem TTR auszeichnet. Vutrisiran reduziert nachweislich die Mortalität und Morbidität, erhält oder verbessert gleichzeitig die Herzfunktion, erhält die funktionelle Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität und adressiert den bestehenden therapeutischen Bedarf bei allen Patienten mit einer ATTR-CM in hohem Maße [12, 13, 17, 18]. Insgesamt hat Vutrisiran das</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss unwiderruflich angezeigt, dass trotz des Orphan Drug-Status für Vutrisiran eine Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll. Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt der Beschlussfassung die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze bereits überschritten.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Potenzial, sich als neuer Therapiestandard in der Erstlinie für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu etablieren.</p>	
<p><b>Für die GKV-Zielpopulation in der ATTR-CM wird eine Spanne von 1.788 bis 1.840 Patienten empfohlen</b></p> <p>Das IQWiG verweist in seiner Nutzenbewertung auf die im Verfahren zu Acoramidis hergeleitete Spanne von 1.760 bis 2.120 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet [19]. Diese Schätzung basiert auf den Annahmen des Tafamidis-Beschlusses aus dem Jahr 2021 sowie den Berechnungen im Acoramidis-Herstellerdossier (2025). Nach Einschätzung des IQWiG trägt die genannte Spanne „der bestehenden Unsicherheit in höherem Maße Rechnung“, da sie breiter gefasst ist und die im Dossier zu Vutrisiran hergeleitete Spanne von 1.788 bis 1.840 Patienten vollständig umfasst [3].</p> <p>Aus Sicht von Alnylam bestehen jedoch wesentliche methodische Unsicherheiten in den Berechnungen des Acoramidis-Herstellerdossiers [20], die diese Schätzung infrage stellen. Im Herstellerdossier für Tafamidis wurde die zukünftige Entwicklung der Prävalenz durch ein <i>Multistate</i>-Modell simuliert, das auf Inzidenz- und Sterblichkeitsannahmen basiert [21]. Die Sterblichkeitsrate wurde dabei aus Daten der Tafamidis-Behandlungsgruppe der Studie ATTR-ACT abgeleitet [20]. Die Verwendung der in der Studie ATTR-ACT beobachteten Sterblichkeitsrate ist im Kontext einer epidemiologischen Modellierung kritisch zu betrachten, da die medizinische Versorgung in der Indikation seit Durchführung der Studie ATTR-ACT erhebliche Fortschritte gemacht hat und die Behandlung der Studienpatienten im Placebo-Arm nicht mehr dem heutigen Versorgungsstandard entspricht</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Anzahl der Patientinnen und Patienten eine Spanne vor, deren Berechnung auf den Zahlen aus dem Vorbeschluss zu Tafamidis (Beschluss zu Tafamidis vom 20. Mai 2021) basiert und die anhand der aktuellen Bevölkerungszahlen und dem Anteil an gesetzlich Versicherten im Jahr 2024 aktualisiert wurde.</p> <p>Im Verfahren zu Acoramidis aus dem Jahr 2025 (Beschluss zu Acoramidis vom 18. September 2025) wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet zuletzt eine Spanne für Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben, die insgesamt breiter gefasst ist und die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne vollständig umfasst.</p> <p>Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für alle Berechnungsansätze insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Die breitere Spanne, die dem Beschluss zu Acoramidis zugrunde liegt, trägt diesen Unsicherheiten im höheren Maße Rechnung und wird deshalb auch diesem Beschluss zu Vutrisiran zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[17]. Darüber hinaus sind die im Tafamidis-Dossier beschriebenen methodischen Details des <i>Multistate</i>-Modells nur teilweise nachvollziehbar und lassen sich nicht ohne Weiteres reproduzieren, da zentrale Modellannahmen nicht dokumentiert sind [21]. Somit können die Ergebnisse nicht abschließend bewertet und validiert werden.</p> <p>Aufgrund dieser Einschränkungen erscheint es aus Sicht von Alnylam nicht nachvollziehbar, dass nach Aussage des IQWiG die im G-BA-Beschluss für Acoramidis genannte Spanne „der bestehenden Unsicherheit in höherem Maße Rechnung trägt“ [3].</p> <p>Alnylam empfiehlt weiterhin, die im Nutzendossier von Vutrisiran hergeleitete Spanne von 1.788 bis 1.840 GKV-versicherten Patienten mit einer ATTR-CM, basierend auf Patientenzahlen aus dem Tafamidis-Beschluss des Jahres 2021 [22] und angepasst an aktuelle Kennzahlen zum Bevölkerungsstand [23, 24], als Größe der GKV-Zielpopulation heranzuziehen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission (2025): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.6.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2022)6748 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Amvuttra - Vutrisiran“. [Zugriff: 17.10.2025]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166460/dec\\_166460\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166460/dec_166460_de.pdf).
2. 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 SGB V: Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). [Zugriff: 17.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Dossierbewertung: Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 2106 (Projekt A25-93). [Zugriff: 17.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Vutrisiran_D-1214.pdf).
4. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*; 8:31.
5. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. (2016): "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*; 21(1):5-9.
6. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*; 47(8):625-38.
7. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. (2016): Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*; 68(2):161-72.
8. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 86(9):1036-43.
9. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. (2016): Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*; 68(10):1014-20.
10. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. (2019): Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*; 140(1):16-26.
11. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
12. Alnylam Netherlands B. V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. 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.

14. European Medicines Agency (EMA) (2025): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report - Amvuttra (International non-proprietary name: Vutrisiran), Procedure No. EMEA/H/C/005852/II/0015. [Zugriff: 20.10.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
15. Garcia-Pavia P, Witteles R, Morbach C, Delgado D, Kitaoka H, Maurer MS, et al. (2025): HELIOS-B: 12-Month Results from the Open-Label Extension Period of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: [https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2025/08/Garcia-Pavia\\_HELIOS-B\\_ESC-2025.pdf](https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2025/08/Garcia-Pavia_HELIOS-B_ESC-2025.pdf).
16. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2025): New Data from HELIOS-B Phase 3 Study Demonstrate Lower Rates of Gastrointestinal Events in ATTR-CM Patients Treated with Vutrisiran. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://investors.alnylam.com/press-release?id=29316>.
17. Girard AA, Sperry BW (2024): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Failure Reviews; 30(1):69-73.
18. Jering KS, Fontana M, Skali H, Bulwer BE, Prasad N, Roshanali F, et al. (2025): Effects of Vutrisiran on Cardiac Function and Outcomes in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol; 86(6):444-55.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des SGB V: Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie). [Zugriff: 03.11.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7438/2025-09-18\\_AM-RL-XII\\_Acoramidis\\_D-1167\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7438/2025-09-18_AM-RL-XII_Acoramidis_D-1167_BAnz.pdf).
20. Bayer Vital GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 3 A - Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 08.07.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8591/2025\\_03\\_27\\_Modul3A\\_Acoramidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8591/2025_03_27_Modul3A_Acoramidis.pdf).
21. Pfizer Pharma GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 3 B - Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 17.07.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19\\_Modul3B\\_Tafamidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 17.07.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-612\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf).
23. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 26. März 2025. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf).
24. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Code 12411-0005 (Stichtag: 31.12.2019, 31.12.2024). [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://www->

[genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1727161394975&code=12411#abreadcrumb](https://genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1727161394975&code=12411#abreadcrumb).

## Stellungnahme zur Nachreichung von Daten: Alnylam Germany GmbH

Datum	28.11.2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran/Amvuttra®
Stellungnahme von	Alnylam Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund der Stellungnahme</b></p> <p>Die Alnylam Germany GmbH (im Folgenden „Alnylam“) hat am 2. Juli 2025 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra®) zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) eingereicht. Im Dossier wurde kein Zusatznutzen für Vutrisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Tafamidis geltend gemacht. Die randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie HELIOS-B wurde ausschließlich ergänzend als bestverfügbare Evidenz zum medizinischen Nutzen von Vutrisiran dargestellt.</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2025 veröffentlicht. Das IQWiG sieht für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu Tafamidis die Studie HELIOS-B ebenfalls als nicht geeignet an. Darüber hinaus vertritt das IQWiG jedoch die Ansicht, dass ein Vergleich innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie relevante Informationen für die frühe Nutzenbewertung liefern könne [1].</p> <p>Alnylam hat dieser Ansicht in seiner schriftlichen Stellungnahme vom 5. November 2025 widersprochen. Die Gründe, warum die Studie HELIOS-B im Ganzen – einschließlich der Subgruppe von Patienten mit</p>	<p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, Auswertungen der Daten für die Teilpopulation, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten hat, vorzulegen. Diese Daten legt der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung jedoch erneut nicht vor. Insgesamt ist festzustellen, dass die Studie HELIOS-B potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis als Monotherapie enthält. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Daten für die Teilpopulation nicht gesondert aufbereitet zur Verfügung zu stellen, wird kritisch gesehen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

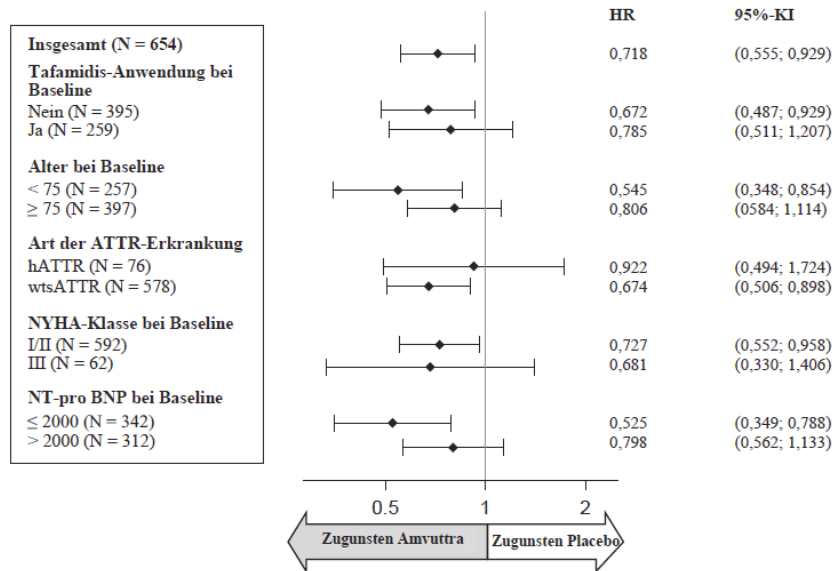
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Tafamidis-Hintergrundtherapie – zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vutrisiran nicht geeignet ist, werden im Folgenden vertieft.</p> <p>Die mündliche Anhörung zum Verfahren fand am 24. November 2025 statt. Dort forderten Vertreter des IQWiG sowie des GKV-SV die Vorlage von Daten zur genannten Tafamidis-Subgruppe [2]. Am 25. November 2025 forderte der G-BA eine mögliche Einreichung zusätzlicher Subgruppenanalysen bis spätestens zum 28. November 2025, 12 Uhr, an.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme adressiert Alnylam abschließend die verfügbaren Subgruppendaten sowie ihre Bewertungsrelevanz im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Vutrisiran.</p> <p><b>Die verfügbaren Subgruppendaten zeigen regelhaft konsistente, mindestens numerische Vorteile für Vutrisiran</b></p> <p>Alnylam weist darauf hin, dass Daten der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie bereits öffentlich zugänglich sind. Innerhalb der vorgegebenen zeitlichen Frist war es Alnylam möglich, die nachfolgenden Daten für diese Stellungnahme zusammenzufassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) im Jahr 2024 wurden der Öffentlichkeit erstmalig die Daten zur Studie HELIOS-B vorgestellt. Dabei wurden auch positive Trends sowohl hinsichtlich des primären kombinierten Endpunkts als auch hinsichtlich der Gesamtmortalität in der Subgruppe von Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie präsentiert [3]. Diese Daten sind auch in der Studienpublikation der Studie HELIOS-B (Abbildung 1C sowie 2C) dargestellt [4].</li></ul>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die zulassungsbegründende Studie HELIOS-B vor, in der Vutrisiran mit Placebo verglichen wurde. Die Studie erlaubt somit keine Aussagen für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis. Allerdings erhielt ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (insgesamt 40 % der Studienteilnehmenden) bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt wurde. In der Studie HELIOS-B wurden somit Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder Vutrisiran + Tafamidis oder Placebo + Tafamidis erhalten haben. Die Studie würde somit für eine Teilpopulation der eingeschlossenen Studienteilnehmenden vergleichende Aussagen von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• In der Publikation zur offenen Verlängerungsphase der Studie HELIOS-B sind Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskulär bedingte Todesfälle, kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Hospitalisierungen, Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz, dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz sowie Hospitalisierungen aufgrund von Arrhythmien in den Abbildungen 1 bis 5 für die Gesamtpopulation, für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation sowie für die Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie dargestellt. In der Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie zeigten sich konsistente Trends mit durchweg numerischen Vorteilen gegenüber Placebo [5].</li><li>• Im European Public Assessment Report (EPAR) zu Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wird im Rahmen der Bewertung einzelner Wirksamkeitsendpunkte (primärer Endpunkt, Gesamtmortalität, 6MWT, NYHA-Klasse, ATTR-Amyloidose-Stadium, eGFR, KCCQ-OSS, Norfolk-QoL-DN) sowie in der Gesamtbewertung ausdrücklich auch die Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie berücksichtigt. Die Ergebnisse stimmen tendenziell weitgehend mit jenen der Gesamtpopulation überein, jedoch sind die Effektgrößen in dieser Subgruppe geringer und nicht durchgehend statistisch signifikant [6].</li><li>• In Abbildung 3 der Fachinformation von Vutrisiran wird die Subgruppenanalyse des primären kombinierten Endpunkts u. a. auch in Abhängigkeit einer Tafamidis-Behandlung zu Baseline dargestellt [7]:</li></ul>	<p>gegenüber Tafamidis als Monotherapie ermöglichen. Die Daten für diese Teilpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung jedoch nicht gesondert aufbereitet vor. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers wird kritisch gesehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

**Abbildung 3: Subgruppenanalysen des primären kombinierten Endpunkts (Gesamt-population)**



Abkürzungen: ATTR = Transthyretin-Amyloidose; KI = Konfidenzintervall; hATTR = hereditäre Transthyretin-Amyloidose; HR = Hazard Ratio; NT-proBNP = N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose. HR und 95 %-KI basieren auf modifizierten Andersen-Gill-Modellanalysen.

Alle genannten Quellen sind öffentlich einsehbar. Die Fachinformation, der EPAR, die Studienpublikation sowie die Publikation zur Verlängerungsphase wurden bereits im Nutzendossier für Vutrisiran referenziert.

Auch im Abschnitt 14 des Studienberichts der Studie HELIOS-B, der dem Nutzendossier beigelegt war, sind sämtliche Analysen von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten separat für die Subgruppe der Patienten mit

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tafamidis-Hintergrundtherapie angegeben. Entsprechend der zuvor referenzierten Ergebnisse bestehen regelhaft mindestens numerische Vorteile für Vutrisiran.</p> <p>Alnylam möchte dem Eindruck vorbeugen, dass Daten zur Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie der Öffentlichkeit vorenthalten wurden. Dies ist ausdrücklich nicht der Fall. Ergebnisse zu dieser Subgruppe wurden publiziert und auch mit der Dossier-einreichung bereitgestellt ([3-7]; Studienbericht lag mit Modul 5 vor). Die Ergebnisse zur Subgruppe wurden ausschließlich aus methodischen Gründen nicht dargestellt, welche in dem nachfolgenden Abschnitt der Stellungnahme erörtert werden.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Daten zur Subgruppe bei Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie regelhaft numerische Vorteile von Vutrisiran gegenüber einer Behandlung mit Placebo, jedoch überwiegend keine statistische Signifikanz. Die Vorteile stehen allesamt im Einklang mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sowie der Monotherapie-Subgruppe. In keinem Endpunkt bestehen Nachteile von Vutrisiran gegenüber Placebo bei einer Tafamidis-Hintergrundtherapie.</p> <p>Die Vorteile sind durch den überlegenen RNAi-Wirkmechanismus von Vutrisiran begründbar: im Gegenzug zu TTR-Stabilisatoren unterbindet Vutrisiran die Synthese von neuem TTR und senkt die TTR-Serumkonzentration schnell und effizient. Die Subgruppenergebnisse zeigen, dass diese erhöhte Wirksamkeit unabhängig von einer eventuellen Kombination mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie besteht. Sensitivitätsanalysen deuten darauf hin, dass die zusätzliche</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gabe von Tafamidis bei bestehender Vutrisiran-Behandlung keinen zusätzlichen Effekt hat [8]. Folglich bestehen keine Hinweise auf eine additive oder gar potenzierende Wirkung einer Kombinationstherapie.</p> <p><b>Die Studie HELIOS-B wurde nicht für einen direkten Vergleich gegenüber Tafamidis konzipiert</b></p> <p>Die positiven Trends in der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie sind konsistent zu den Vorteilen in der Gesamtpopulation und der Monotherapiepopulation der Studie HELIOS-B, erreichen jedoch keine statistische Signifikanz. Die Tendenz der Einzelergebnisse für die Subgruppe legt jedoch nahe, dass statistisch signifikante Vorteile hätten erzielt werden können, falls die Studie entsprechend auf einen statistischen Vorteil der Subgruppe gepowert worden wäre.</p> <p>Dieser Umstand ist methodisch erklärbar: Die Studie HELIOS-B wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden für einen Vergleich von Vutrisiran gegenüber Placebo geplant, nicht jedoch für einen Vergleich gegenüber Tafamidis. Der Studienbeginn im November 2019 lag kurz nach Zulassung von Tafamidis in den USA und bevor Tafamidis in anderen Ländern zugelassen bzw. verfügbar wurde. Unter ethischen Gesichtspunkten wäre es nicht vertretbar gewesen, Patienten in die Studie HELIOS-B einzuschließen und ihnen die bestmögliche Begleittherapie bzw. die Fortsetzung einer bereits begonnenen zielgerichteten Therapie bei dieser schwerwiegenden Erkrankung zu verwehren. Daher wurde den Studienteilnehmern gemäß Studienprotokoll die Fortführung einer bereits begonnenen Tafamidis-Behandlung als Hintergrundtherapie</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die von ihm identifizierte Studie HELIOS-B als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass in der Studie HELIOS-B die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis nicht als Komparator für einen direkten Vergleich mit Vutrisiran eingesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ermöglicht. Der Nachweis eines klinischen Vorteils von Vutrisiran gegenüber Tafamidis war jedoch in keiner Studienteilpopulation eine Zielvorgabe des Studienprotokolls. Entsprechend wurde die statistische Power auch nicht darauf ausgelegt, einen signifikanten Vorteil innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie erzielen zu können. Ungefähr 40 % der Studienpatienten erhielten zum Studieneinschluss eine bestehende Tafamidis-Hintergrundtherapie [9]. Somit ist die Subgruppe unterpowert und kann den wahren Behandlungseffekt nicht belastbar quantifizieren.</p> <p><b>Die Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie unterliegt Selektionsverzerrungen</b></p> <p>Darüber hinaus weist die Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie mehrere systematische Verzerrungen im Vergleich zur Monotherapiepopulation auf.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Screenings hatte insbesondere in den USA ein großer Teil der Patienten bereits eine Behandlung mit Tafamidis begonnen. In der finalen Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie stammte die Mehrheit der Patienten (61 %) aus den USA, während in der Monotherapiepopulation nur 1,5 % aus den USA stammten [6, 9]. Die Ausgangsmerkmale der Erkrankung gemäß NYHA-Klasse, NT-proBNP, 6MWT und KCCQ-OSS deuteten zudem auf einen etwas höheren Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit Vutrisiran-Monotherapie im Vergleich zu Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie hin [6]. So ergeben sich geographische Ungleichgewichte: relativ zur Gesamtpopulation der Studie HELIOS-B ist die Therapiesituation und der</p>	<p>Gesondert für diese Teilpopulation aufbereitete Daten legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren vor. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die Daten aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungskontext US-amerikanischer Studienteilnehmer (beispielsweise auch mit Hinblick auf die Versorgung während der COVID-19-Pandemie) innerhalb der Subgruppe von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie entsprechend überrepräsentiert.</p> <p>Des Weiteren stellt die Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie eine spezielle Behandlungssituation dar, bei der eine Behandlung mit Vutrisiran zu einem Zeitpunkt initiiert wurde, zu dem die Patienten bereits längerfristig vor Studienbeginn (mitunter mehr als 5 Jahre; im Median seit 9,2 Monaten im Vutrisiran-Arm bzw. 11,3 Monaten im Placebo-Arm) auf eine Therapie mit Tafamidis eingestellt waren [9]. Die Studiendaten zur Subgruppe erlauben daher keine Aussagen über einen zeitgleichen Beginn einer Behandlung mit beiden Wirkstoffen. Vielmehr ist für die entsprechende Subgruppe innerhalb der Studie HELIOS-B ein systematischer Nachteil für den Behandlungseffekt von Vutrisiran anzunehmen, da der Wirkeintritt von Tafamidis bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Gegensatz zu dem von Vutrisiran bereits erreicht worden war. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die Tafamidis nicht vertragen oder schlecht darauf angesprochen haben, in der Subgruppe der Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie selektiv unterrepräsentiert sind. In Kombination mit einer unzureichenden statistischen Power innerhalb der Subgruppe von 40 % der Studienteilnehmer bei gleichzeitig geographischen Ungleichgewichten war ein statistisch signifikanter Vorteil daher nicht erwartbar.</p>	

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund und vor dem Hintergrund der symptomatischen Begleittherapien, die die Patienten in HELIOS-B erhielten, sind die deutlichen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteile von Vutrisiran gegenüber Placebo in allen primären und sekundären Endpunkten bei der Gesamtpopulation und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation umso bemerkenswerter. Alle Patienten – unabhängig davon, ob sie eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhielten – profitierten gleichermaßen von einer Behandlung mit Vutrisiran und die Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran nehmen mit der Behandlungsdauer weiter zu [4, 5, 8, 10].</p> <p><b>Eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis hat in Deutschland derzeit keinen Stellenwert in der medizinischen Versorgung</b></p> <p>Vutrisiran wird in der klinischen Praxis unseres Wissens ausschließlich als Monotherapie eingesetzt. Dies steht im Einklang mit den vorteilhaften Daten der Studie HELIOS-B, die eine möglichst frühe und langfristige Behandlung mit Vutrisiran nahelegen. Gemäß der Aussagen von Prof. Dr. Yilmaz und PD Dr. Morbach in der mündlichen Anhörung zu Vutrisiran am 24. November 2025 wird eine Behandlung mit Vutrisiran und anderen für die Indikation ATTR-CM zugelassenen Wirkstoffen regelhaft als Monotherapie initiiert. Die Zugabe eines weiteren Wirkstoffs für eine Kombinationstherapie ist bei keiner definierten Patientengruppe vorgesehen. Wenn Patienten gegenüber der laufenden Behandlung progredient werden, so wird in der Regel versucht, die Therapie zu ändern und dabei die Wirkung des Präparats und seinen Wirkmechanismus zu berücksichtigen. Im Falle einer Progredienz</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegenüber einem TTR-Stabilisator würde auf eine Behandlung mit Vutrisiran gewechselt werden, anstatt die Behandlung mit einem TTR-Stabilisator als Hintergrundtherapie fortzuführen [2].</p> <p>Die Fachinformation von Vutrisiran schließt die Möglichkeit einer Kombination mit weiteren Wirkstoffen nicht aus, macht jedoch auch keine expliziten Angaben zur Behandlung mit Vutrisiran in Kombination mit weiteren Wirkstoffen oder zur Behandlung besonderer Patientengruppen [7]. Auch die European Medicines Agency (EMA) leitete im Rahmen des EPAR in der Indikation ATTR-CM explizit keine Rückschlüsse auf den klinischen Effekt einer Tafamidis-Hintergrundtherapie aus der Studie HELIOS-B ab [6]. Ebenso werden derzeit keine Behandlungsempfehlungen für Kombinationstherapien bei spezifischen Patientengruppen bzw. unter bestimmten Begleitumständen in Leitlinien ausgesprochen.</p> <p>Im Gegensatz zum hohen medizinischen Stellenwert von Vutrisiran als Monotherapie existieren derzeit somit keine Hinweise, die einen eigenständigen klinischen Stellenwert einer Kombinationstherapie stützen. Die Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung für Vutrisiran unterstreichen, dass die Kombinationstherapie in der derzeitigen deutschen Verordnungsrealität keine Rolle spielt.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten zur Subgruppe aus der Studie HELIOS-B auf einen medizinischen Nutzen einer Vutrisiran-Gabe zu einer Tafamidis-Hintergrundtherapie, jedoch keine statistische Signifikanz.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alnylam Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist dadurch begründbar, dass die Fortführung einer Tafamidis-Hintergrundtherapie aus ethischen Gründen ermöglicht wurde und ein direkter Vergleich nicht in die Studienplanung einbezogen wurde. Zusätzlich bestehen innerhalb der Subgruppe systematische Verzerrungen zum Nachteil von Vutrisiran.</p> <p>In der derzeitigen klinischen Versorgung spielt eine Kombinations-therapie von Vutrisiran und Tafamidis keine Rolle. Vielmehr begründen die Studiendaten eine hohe klinische Relevanz von Vutrisiran als Monotherapie.</p> <p>Abschließend ist festzuhalten: Die Studie HELIOS-B liefert keine belastbare Evidenz für die frühe Nutzenbewertung und dies schließt die Subgruppe mit Tafamidis-Hintergrundtherapie mit ein. Auch wenn die meisten Endpunkte numerisch günstige Trends zeigen, so können diese aufgrund der genannten Verzerrungen und Einschränkungen nicht kausal interpretiert werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die Publikation weiterer Subgruppenanalysen nicht zielführend, da sie methodisch nicht belastbar wären und Fehlinterpretationen Vorschub leisten könnten.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

entfällt

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A25-93, IQWiG-Berichte – Nr. 2106, DOI: 10.60584/A25-93. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Vutrisiran_D-1214.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Vutrisiran (D-1214). [Zugriff: 27.11.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1241/2025-11-24\\_Wortprotokoll\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1241/2025-11-24_Wortprotokoll_Vutrisiran_D-1214.pdf).
3. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Primary Results from HELIOS-B, a Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (European Society of Cardiology Congress 2024, London, UK). [Zugriff: 27.11.2025]. URL: <https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2024/08/Primary-Results-from-HELIOS-B-a-Phase-3-Study-of-Vutrisiran-in-Patients-with-Transthyretin-Amyloidosis-with-Cardiomyopathy.pdf>.
4. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2025): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine; 392(1):33-44.
5. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, et al. (2025): Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy. JACC; 85(20):1959-70.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Assessment report: Amvuttra - International non-proprietary name: Vutrisiran, Procedure No. EMEA/H/C/005852/II/0015. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
7. Alnylam Netherlands B. V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 27.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Witteles RM, Kristen A, Habib G, Azevedo O, Zheng H, Aldinc E, et al. (2025): Outcomes of the HELIOS-B Monotherapy Population: A Post Hoc Analysis Censoring Data Following Tafamidis Initiation. [Zugriff: 28.11.2025]. URL: <https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2025/09/Outcomes-of-the-HELIOS-B-Monotherapy-Population-A-Post-Hoc-Analysis-Censoring-Data-Following-Tafamidis-Initiation.pdf>.
9. Alnylam Germany GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vutrisiran (Amvuttra®) zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) - Modul 4 B. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8961/2025\\_07\\_02\\_Modul4B\\_Vutrisiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8961/2025_07_02_Modul4B_Vutrisiran.pdf).
10. Garcia-Pavia P, Witteles RM, Morbach C, Delgado D, Kitaoka H, Maurer MS, et al. (2025): HELIOS-B: 12-Month Results from the Open-Label Extension Period of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. [Zugriff: 28.11.2025]. URL: [https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2025/08/Garcia-Pavia\\_HELIOS-B\\_ESC-2025.pdf](https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2025/08/Garcia-Pavia_HELIOS-B_ESC-2025.pdf).

## 5.2 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	16. Oktober 2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Johannes Schmidt Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Oktober 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Vutrisiran (Amvuttra®) von Alnylam Germany GmbH zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), veröffentlicht [1].</p> <p>Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung.</p> <p><b>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen</b></p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung externe Sachverständige hinzuziehen, die sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringen. Dem ist das IQWiG in Form von Prof. Dr. med. Karl Josef Osterziel nachgekommen, was wir begrüßen.</p> <p>Des Weiteren sollten Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen in den Nutzenbewertungsprozess mit eingebunden werden, da in der entsprechenden Indikation (Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie) weiterhin ein extrem hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Mit Tafamidis (Vyndaqel®) ist nur ein Arzneimittel bereits länger in dieser Indikation zugelassen und in Deutschland verfügbar [2], während Acoramidis (Beyonttra®) erst vor ca. einem halben Jahr zugelassen und in Deutschland auf den Markt</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gebracht wurde [3]. Unabhängig davon, hat das IQWiG von der Einbindung relevanter Patientenorganisationen abgesehen. Dieser Entscheidung folgen wir nicht und erhoffen uns zukünftig eine Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen, im Sinne einer patientenzentrierten Nutzenbewertung und Versorgung in Deutschland.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0; IQWiG-Berichte - Nr. 2106; Projekt A25-93. Stand: 10.10.2025. [Zuletzt geprüft am: 16.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Vutrisiran_D-1214.pdf)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zuletzt geprüft am: 16.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_BAnz.pdf)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie). [Zuletzt geprüft am: 16.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7438/2025-09-18\\_AM-RL-XII\\_Acoramidis\\_D-1167.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7438/2025-09-18_AM-RL-XII_Acoramidis_D-1167.pdf)

### 5.3 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	29.10.2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran/Amvuttra® Vorgangsnummer: 2025-07-15-D-1214
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51373 Leverkusen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden Bayer) nimmt zu der am 15. Oktober 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu dem Wirkstoff Vutrisiran (Amvuttra®) zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Acoramidis, einem oral zu verabreichenden, hochselektiven Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes Transthyretin (TTR) bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [1]. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen, die eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden T4 erreichen [2,3].</p> <p>Acoramidis, ist somit ein potenzieller Wettbewerber von Vutrisiran und vor diesem Hintergrund sieht sich Bayer als berechtigt an, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.14	<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Studie HELIOS-B</b></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass „<i>die Studie HELIOS-B [...] potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Vutrisiran + Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis</i>“ biete, und betrachtet es daher als „<i>nicht nachvollziehbar</i>“, dass die Daten dieser Teilpopulation vom pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen des Dossiers nicht zur Verfügung gestellt worden seien [4].</p> <p><b>Anmerkung</b></p> <p>Für die hier vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA Tafamidis als eine geeignete Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.</p> <p>Die HELIOS-B Studie, die die Grundlage dieser Nutzenbewertung darstellt, ist eine laufende doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie mit 655 erwachsenen Patienten mit hereditärer und Wildtyp-Transthyretin-</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Amyloidose mit Kardiomyopathie, die im Verhältnis 1:1 entweder mit 25 mg Vutrisiran oder Placebo behandelt wurden, um valide Daten für den Vergleich zwischen einer Vutrisiran-Monotherapie und einer individuell optimierten Hintergrundtherapie zu generieren.</p> <p>Die Therapie mit Tafamidis war nicht Bestandteil des Studiendesigns oder der Studienmedikation. Patienten, die zu Beginn der Studie bereits zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, hatten lediglich die Möglichkeit, ihre Therapie fortzusetzen bzw. Patienten, die zuvor keine Tafamidis-Behandlung erhalten hatten, konnte nach ärztlichem Ermessen nach Start der Studie eine solche Therapie ermöglicht werden. Aus diesem Grund weist Alnylam in seinem Dossier darauf hin, dass die zVT in der Zulassungsstudie somit nicht korrekt umgesetzt sei, und betrachtet die HELIOS-B Studie in Modul 4 des Dossiers daher ausschließlich ergänzend, ohne sie zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen [4].</p> <p>Bayer stellt hierzu fest, dass das Vorgehen von Alnylam als grundsätzlich nachvollziehbar angesehen werden kann. Bayer betrachtet es als ethisch gerechtfertigt und angemessen, die Fortführung einer zulassungskonformen Tafamidis-Therapie bzw. die Initiierung während der Studie zu gestatten, um</p>	<p>Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, sollten diese Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine optimale Versorgung des stark vulnerablen Patientenkollektivs zu gewährleisten. Dennoch ist ein Vergleich unter Berücksichtigung des aktuellen Studiendesigns statistisch nicht ausreichend gepowert und eignet sich daher methodisch betrachtet nicht zur Beantwortung der hier angesprochenen Fragestellung. Für einen Vergleich zwischen Vutrisiran und Tafamidis wäre ein verblindeter Head-to-Head-Vergleich methodisch valide und erforderlich gewesen.</p> <p>Wie vom IQWiG in dieser Nutzenbewertung erwähnt, hält Bayer es aus medizinischer Sicht für fragwürdig, die Daten der HELIOS-B Studie für eine Zusatznutzenbewertung einer Kombinationstherapie heranzuziehen, da eine solche Therapie in der medizinischen Praxis keine Anwendung findet und es zudem an einer grundsätzlich validen Beurteilung und Bewertung der medizinischen Sinnhaftigkeit einer Kombinationstherapie aus einem Silencer und einem Stabilisator fehlt. Es kann davon ausgegangen werden, dass durch die Stabilisierung sowohl von Wildtyp- als auch mutiertem TTR bereits in das zentrale Element der Krankheitsentstehung eingegriffen wird, sodass keine zusätzlichen krankheitsmodifizierenden Maßnahmen erforderlich sein sollten, um einen umfassenden Therapieerfolg für Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie zu erzielen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die Daten aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, Auswertungen der Daten für die Teilpopulation, die Tafamidis als Hintergrundtherapie erhalten hat, vorzulegen. Diese Daten legt der pharmazeutische Unternehmer trotz Aufforderung jedoch erneut nicht vor. Insgesamt ist festzustellen, dass die Studie HELIOS-B potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung von Vutrisiran in Kombination mit Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis als Monotherapie enthält. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Daten für die Teilpopulation nicht</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bayer ist der Auffassung, dass die HELIOS-B Studie mit einer Stichprobengröße von 130 Patienten, die mit Vutrisiran und Tafamidis behandelt wurden, im Vergleich zu 129 Patienten, die Tafamidis und Placebo erhielten, nur bedingt für die valide Bewertung der Sinnhaftigkeit einer solchen Kombination geeignet ist [5,6].</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist eine Kombinationstherapie weder in den Leitlinien empfohlen [7] noch laut Fachinformation vorgesehen [8], weshalb der G-BA im Rahmen der Benennung neuer Wirkstoffe gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ebenfalls festgestellt hat, dass es für Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie kein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gibt, das für eine Kombinationstherapie mit Vutrisiran geeignet ist und die erforderlichen Voraussetzungen erfüllt [9].</p> <p>Aus der Perspektive von Bayer sollte daher von einer Bewertung der Kombinationstherapie abgesehen werden.</p>	gesondert aufbereitet zur Verfügung zu stellen, wird kritisch gesehen.

## Literaturverzeichnis

1. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. (2013): AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(24):9992-7.
2. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554-75.
3. Kim JH, Oroz J, Zweckstetter M (2016): Structure of Monomeric Transthyretin Carrying the Clinically Important T119M Mutation. *Angew Chem Int Ed Engl*; 55(52):16168-71.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 28.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8966/2025-10-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Vutrisiran_D-1214.pdf)
5. European Medicines Agency. Amvuttra; assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-hc-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-hc-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
6. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T, Grogan M, Sheikh FH, Morbach C, Bender S, Exter J, Eraly SA, Fontana M. (2025) Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. *J Am Coll Cardiol*. 30:S0735-1097(25)06170-4. doi: 10.1016/j.jacc.2025.04.008. Epub ahead of print. PMID: 40380962.
7. Chopra V, Khan M, Amir O, Anker S, Atherton J, Bacal F, et al. (2025): iCARDIO Alliance Global Implementation Guidelines on Heart Failure 2025. *Global Cardiology*; 3
8. Alnylam Pharmaceuticals. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2025 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V; Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Vutrisiran; Zu bewertendes Anwendungsgebiet: Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet [Zugriff: 28.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8967/2025-10-15\\_Benennung-Kombinationen\\_Entwurf-SNV\\_Vutrisiran\\_D-1214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8967/2025-10-15_Benennung-Kombinationen_Entwurf-SNV_Vutrisiran_D-1214.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	03.11.2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran (Amvuttra)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Oktober 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Vutrisiran. Amvuttra® ist angezeigt zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</p> <p>Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit gegeben zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen.</p> <p>Als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das in Deutschland verfügbare Arzneimittel Wainzua® (Eplontersen), welches zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen ist, und aufgrund der angestrebten Indikationserweiterung im Anwendungsgebiet ATTR-CM, sehen wir uns, die AstraZeneca GmbH, durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 2106) von Vutrisiran als unmittelbar betroffen und nehmen wie folgt Stellung.</p> <p>Zum derzeitigen Zeitpunkt sind drei Therapieoptionen zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie bei erwachsenen Patient:innen in Deutschland verfügbar: Tafamidis, Acoramidis und seit Juni 2025 Vutrisiran [1]. Acoramidis und Tafamidis fungieren als Stabilisatoren (Stabilizer) des Transthyretin (TTR)-Proteins. Das bedeutet, es verhindert den Zerfall der TTR-Tetramere und demnach</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch die Bildung von Amyloid-Fibrillen [2]. Die Menge des im Körper befindlichen TTR-Proteins bleibt dabei unverändert hoch, so dass weiterhin fehlgefaltetes Protein entstehen kann. Bei der Gruppe der sogenannten Silencern, zu der auch Vutrisiran gehört, liegt ein anderer Wirkmechanismus zu Grunde. Hier wird direkt in die Proteinbiosynthese eingegriffen und verhindert, dass TTR-Protein überhaupt entsteht. In der Regel wird hierbei eine Reduktion der Plasmaproteinlevel von über 80% erreicht [3, 4]. Durch die Reduktion des TTR-Proteins kann sich weniger fehlgefaltetes Protein bilden. Die Wirksamkeit der Silencer ist im Rahmen der Zulassungsstudien nachgewiesen worden [5]. Außerdem vermeiden „Silencer“ die Bildung von neurotoxischen Oligomeren [6].</p>	
<p>Die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V zu Vutrisiran entspricht nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis. Die systematische Recherche wurde bereits am 11. Juni 2024 abgeschlossen.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse sollte durch eine aktuelle systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien bestimmt werden.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Alnylam. *Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*. Rote Liste 2022; Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Stewart, M., et al., *Characterizing the high disease burden of transthyretin amyloidosis for patients and caregivers*. *Neurology and Therapy*, 2018. **7**(2): p. 349-364.
3. Adams, D., et al., *Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial*. *Amyloid*, 2023. **30**(1): p. 1-9.
4. Coelho, T., et al., *Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy*. *Jama*, 2023. **330**(15): p. 1448-1458.
5. Fontana, M., et al., *Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy*. *N Engl J Med*, 2025. **392**(1): p. 33-44.
6. Itzhaki Ben Zadok, O. and R.H. Falk, *Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets?* *Eur J Heart Fail*, 2023. **25**(4): p. 525-527.

## 5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05. November 2025
Stellungnahme zu	Vutrisiran / Amvuttra
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vutrisiran (Amvuttra®) ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).</p> <p>Der Wirkmechanismus von Vutrisiran basiert auf der RNA-Interferenz (RNAi) und stellt damit einen innovativen Therapieansatz innerhalb des Indikationsgebietes dar.</p> <p>Mit Genehmigung der Zulassungserweiterung von Vutrisiran in der ATTR-CM erweitert sich das therapeutische Spektrum deutlich. Es steht nun erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, der sowohl in der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 als auch in der ATTR-CM zugelassen ist.</p> <p>In der Folge der Erweiterung der Zulassung kann erstmalig frühzeitig in den Pathomechanismus der Erkrankung eingegriffen werden. Der Wirkstoff unterbindet mittels RNAi die TTR-Proteinbiosynthese.</p> <p>Der Orphan-Drug-Status wurde auch nach der Zulassungserweiterung durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA und die EU-Kommission bestätigt. Diese Entscheidung verdeutlicht den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie bzw. der ATTR-Amyloidose mit einer Kardiomyopathie sowie die große Bedeutung von Vutrisiran für die ATTR-Amyloidose.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die HELIOS-B-Studie zeigt, dass Vutrisiran bei der Behandlung der ATTR-CM hochwirksam ist. Es führt zu einem schnellen und nachhaltigen Abbau des krankheitsverursachenden TTR und adressiert damit einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf. In allen untersuchten Wirksamkeitsparametern – sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei Monotherapie – zeigte Vutrisiran gegenüber Placebo durchweg signifikante Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Gesamtpopulation: Reduktion des primären kombinierten Endpunkts (Gesamtmortalität + wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse) um 28 % in der Doppelblindphase. Reduktion der Gesamtmortalität um 36 % bis Monat 42.</li><li>– Monotherapie-Population: Reduktion des primären kombinierten Endpunkts um 33 % in der Doppelblindphase. Reduktion der Gesamtmortalität um 35 % bis Monat 42.</li><li>– Die Behandlung mit Vutrisiran führte zur Erhaltung oder Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo.</li><li>– Die Vorteile von Vutrisiran waren in allen Subgruppen konsistent und wurden über alle Ausgangsschweregrade der Herzinsuffizienz hinweg beobachtet, mit dem größten Nutzen bei Patienten mit früher Erkrankung.</li></ul> <p>Vutrisiran verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil. Die subkutane Verabreichung mit nur vier Injektionen pro Jahr ist besonders patientenfreundlich.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-  
forschung e.V. (DGK), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**

Datum	<< 04.November.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Vutrisiran (Amvuttra®)>>
Stellungnahme von	<a href="#">Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)</a> <a href="#">Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

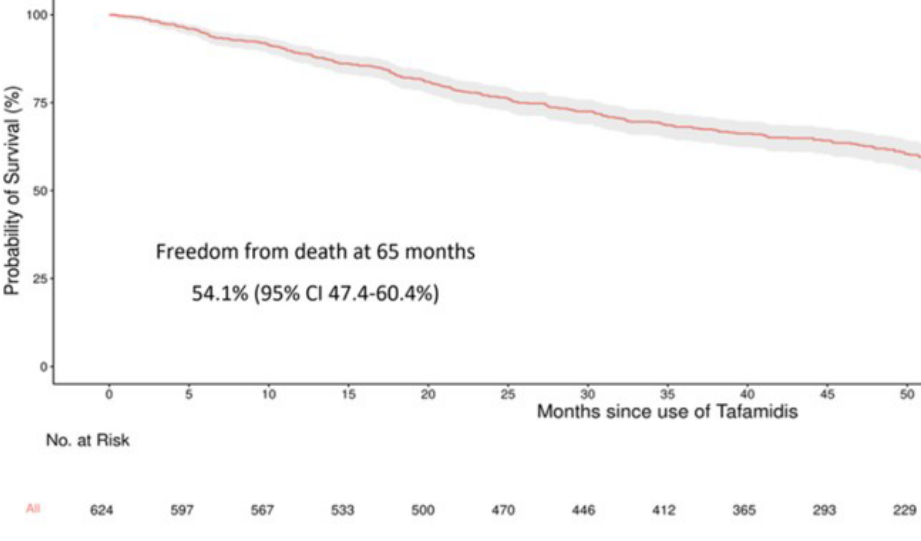
Stellungnehmer: DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) <u>Klinischer Bedarf für neue Behandlungsoptionen für die ATTR-CM</u></b></p> <p>Für die spezifische Behandlung von Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) - sowohl bei Patienten mit Wildtyp-(ATTRwt) als auch mit hereditärer ATTR-CM (ATTRv) - steht seit 04/2020 der Transthyretin (TTR)-Stabilisator Tafamidis in Europa zur Verfügung. Im 05/2025 wurde dann ein weiterer TTR-Stabilisator mit ähnlichem Wirkprinzip, das Acoramidis, in Europa zugelassen. Anschließend folgte im 06/2025 die Zulassung von Vutrisiran für die spezifische Behandlung der ATTR-CM.</p> <p>Derzeit liegen uns nur Langzeit-Daten zum Tafamidis hinsichtlich der Effektivität dieser Therapie bei Patienten mit ATTR-CM vor. So konnten Masri et al.<sup>5</sup> in einer erst kürzlich publizierten und sehr großen Studie (N=624) zeigen, dass nach einem Beobachtungs-Intervall von ca. 5</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

---

<sup>5</sup> Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, Ives L, Santos AM, Teruya SL, Zhao Y, Huang S, Wang X, Sperry BW, Maurer MS, Soman P, Hanna M. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC CardioOncol. 2025 Apr;7(3):282-293. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.005. Epub 2025 Feb 11. PMID: 40246387; PMCID: PMC12046781.

Stellungnehmer: DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Jahren nur noch ca. 50% der mit Tafamidis behandelten Patienten mit ATTR-CM noch am Leben waren – siehe hierzu folgende Abbildung:</p> <div data-bbox="168 451 1113 1185" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>FIGURE 1</b> Survival of 624 Tafamidis-Treated Patients in the Current Study</p>  <p>Freedom from death at 65 months 54.1% (95% CI 47.4-60.4%)</p> <table border="1" data-bbox="190 965 1108 1077"> <thead> <tr> <th>No. at Risk</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> <th>30</th> <th>35</th> <th>40</th> <th>45</th> <th>50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>624</td> <td>597</td> <td>567</td> <td>533</td> <td>500</td> <td>470</td> <td>446</td> <td>412</td> <td>365</td> <td>293</td> <td>229</td> </tr> </tbody> </table> <p>Over a median follow-up of 43.2 months (Q1-Q3: 25.2-52.8 months), 241 patients (38.6%) died. Tafamidis use was associated with a probability of 54.1% (95% CI: 47.4%-60.4%) at 65 months.</p> </div>	No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	All	624	597	567	533	500	470	446	412	365	293	229	
No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50														
All	624	597	567	533	500	470	446	412	365	293	229														

Stellungnehmer: DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer anderen recht aktuellen Arbeit von Zlibut et al.<sup>6</sup> wurden Kardio-MRT-basierte Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit ATTR-CM durchgeführt und hierbei Patienten mit Tafamidis-Therapie (Gruppe A) mit solchen ohne Tafamidis-Therapie (Gruppe B) für einen Beobachtungs-Zeitraum von ca. 2,5 Jahren verglichen. In dieser Studie mit umfassender kardialer Phänotypisierung der Patienten mittels präziser Kardio-MRT-Möglichkeiten wurde in beiden Gruppen eine Progression der kardialen ATTR-Manifestation (im Sinne einer Abnahme der Herzfunktion und Zunahme der Myokardmasse sowie der MRT-Parameter, die das myokardiale Amyloid-Ausmaß widerspiegeln) festgestellt, wobei das Ausmaß der Progression in der Tafamidis-Gruppe geringer ausfiel:</p>	

---

<sup>6</sup> Zlibut A, Bietenbeck M, Akyol N, Vehof V, Bouras R, Isgandarova K, Meier C, Theofanidou M, Stalling P, Yilmaz A. CMR-based assessment of long-term effects of tafamidis in patients with cardiac transthyretin amyloidosis. Clin Res Cardiol. 2025 Oct 27. doi: 10.1007/s00392-025-02691-8. Epub ahead of print. PMID: 41143900.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;"><b>Serial multi-parametric CMR in patients with ATTRwt (27 months follow-up)</b></p>  <p><b>With tafamidis (group A):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LV-EF ↓</li> <li>LV mass ↑</li> <li>Native T1 ↑</li> <li>Global ECV ↑</li> </ul> <p><b>Tafamidis-naïve (group B):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LV-EF ↓↓↓</li> <li>LV mass ↑↑↑</li> <li>Native T1 ↑↑↑</li> <li>Global ECV ↑↑↑</li> </ul> <p>Insofern ist das Vorhandensein einer spezifischen Therapiemöglichkeit der ATTR-CM mit Tafamidis zwar wichtig und klinisch durchaus wertvoll, aber leider nicht ausreichend, da es a) trotz dieser Therapie zu einer kardialen Krankheitsprogression mit konsekutiv weiterhin hoher Mortalität bei Patienten mit ATTR-CM kommt und b) dieser TTR-stabilisierende Ansatz keinen kausal-kurativen Therapieansatz darstellt.</p>	
<p><b>2) <u>Kurze Betrachtung der Substanz „Vutrisiran“</u></b></p>	

Stellungnehmer: DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie das pU in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Vutrisiran sehr ausführlich erläutert, basiert das Wirkprinzip der Substanz Vutrisiran auf dem Prinzip der Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi): Es ist ein subkutan angewendetes und in der Herstellung und Wirkweise sehr komplexes RNAi-Therapeutikum, das selektiv gegen die mRNA des <i>TTR</i>-Gens gerichtet ist und so die Proteinbiosynthese des physiologischen TTR in der Leber und damit sekundär auch dem pathogenen TTR effektiv reduziert. Um die zielgerichtete Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten, dem Hauptsyntheseort des TTR-Proteins, sicherzustellen, wird hierbei das N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verfahren genutzt.</p> <p>Betont werden sollte in diesem Zusammenhang, dass die siRNA (innerhalb des Wirkstoffes Vutrisiran) homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region am 3'Ende der <i>TTR</i>-mRNA ist, so dass Vutrisiran die Proteinexpression nicht nur von Wildtyp-Transkripten (also im Falle einer Wildtyp-ATTR, ATTRwt) sondern auch von Transkripten mutierter Formen des <i>TTR</i>-Gens (also im Falle einer hereditären TTR-Amyloidose, ATTRv) inhibiert. Basierend auf den Daten der Helios-B-Studie wurde ein schneller Abfall des TTR-Serumspiegels bereits nach sechs Wochen und eine anhaltende Reduktion (des TTR-Talspiegels) von im Median 87 % beim Vergleich Baseline zu Monat 30 registriert.</p> <p>Basierend auf den Daten der initialen Helios-A-Studie wurde Vutrisiran bereits im 09/2022 für die Behandlung der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2 (ATTRv-PN) zugelassen. Die europäische Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) – basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie Helios-B - erfolgte am 05.06.2025.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: DGK, DGIM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>3) Kurze Zusammenfassung der Zulassungs-Studie „Helios-B“</b></p> <p>Bei der Helios-B-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in der die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), sowohl bei Patienten mit Wildtyp-(ATTRwt) als auch mit hereditärer ATTR-CM (ATTRv), im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.</p> <p>Die Helios-B-Studie wurde im Zeitraum 11/2019 – 05/2024 durchgeführt. Hierbei wurden N=326 Patienten in den Vutrisiran-Arm (alle 3 Mon. Vutrisiran 25mg s.c.) und N=329 Patienten in den Placebo-Arm (im Verhältnis 1:1) eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 30 - 36 Monate. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei Einschluss in die Studie eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erlaubt war und auch im Verlauf der Studie eine zusätzliche Therapie mit Tafamidis (nach Ablauf der ersten 12 Mon.) initiiert werden durfte (Anteil der Pat. mit Tafamidis bei Einschluss: 39,9% im Vutrisiran-Arm und 39,2% im Placebo-Arm). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass genaue Daten darüber, wie lange vor Einschluss in die Studie die</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HELIOS-B. Bei dieser Studie handelt es sich um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vutrisiran mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit einer hereditären (hATTR-CM) oder Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (wtATTR-CM) mit Kardiomyopathie. Insgesamt wurden in der Studie 655 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 25 mg Vutrisiran (N = 326) oder Placebo (N = 329) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), ATTR-Krankheitstyp (hATTR-CM vs. wtATTR-CM), sowie NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I oder II und Alter &lt; 75 Jahre vs. alle anderen). Die Behandlung mit Vutrisiran erfolgte entsprechend der Fachinformation über einen geplanten Zeitraum von bis zu 36 Monaten. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme die Behandlung mit Vutrisiran in einer offenen Extensionsphase bis zu 2 Jahre lang fortsetzen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, sollten diese</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tafamidis-Therapie bereits initiiert war, leider nicht vorliegen. Die <b>detaillierten Patientencharakteristika sind der Tab. 4.15 auf S. 83 des Moduls 4B des pU</b> zu entnehmen. Zudem erhielten die Pat. eine Begleit-Therapie mit Vitamin-A.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Studien-Einschlusses durfte keine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion bekannt sein und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) musste mind. 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> betragen. Bei Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung im Rahmen der Studienteilnahme musste die Prüfmedikation jedoch <u>nicht</u> pausiert werden. Dieser Aspekt und die diesbezüglich publizierten neuen Studien-Daten sind wiederum von enormer klinischer Bedeutung, da doch relativ viele Patienten mit ATTR-CM unter einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz leiden (mehr dazu unter dem Punkt 4 dieser Stellungnahme).</p> <p>Im Rahmen der Helios-B-Studie wurden die folgenden <b>Patienten-relevanten Endpunkte erfasst (Tab. 4-2 aus Modul-4B des pU-Dossiers)</b>:</p>	<p>Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<table border="1" data-bbox="293 544 1160 1217"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 544 483 579">Endpunktkategorie</th> <th data-bbox="483 544 1160 579">Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 579 483 675">Mortalität</td> <td data-bbox="483 579 1160 675"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtmortalität (bis 42 Monate)</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 675 483 967">Morbidität</td> <td data-bbox="483 675 1160 967"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz</li> <li>• Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 967 483 1086">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> <td data-bbox="483 967 1160 1086"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1086 483 1217">Nebenwirkungen</td> <td data-bbox="483 1086 1160 1217"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1238 1160 1377">                     Wichtig ist hierbei, dass die Untersuchung der Gesamtmortalität als einzelner Endpunkt lediglich als sekundärer Endpunkt erfolgte <u>und</u> einen Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Monaten (!) umfasste: Es wurde ein Zeitraum während der randomisiert-kontrollierten                 </p>		Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B	Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtmortalität (bis 42 Monate)</li> </ul> </li> </ul>	Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz</li> <li>• Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I</li> </ul>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul>	Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> </ul>	
Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B											
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtmortalität (bis 42 Monate)</li> </ul> </li> </ul>											
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz</li> <li>• Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung des Ausmaßes der Herzschädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I</li> </ul>											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul>											
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> </ul>											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienphase (30 – 36 Mon.) <u>und</u> bis zu sechs Monate der OLE-Phase und damit ein Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Mon. berücksichtigt.</p> <p>Die Begründung des pU für dieses Vorgehen wird wie folgt erläutert: <i>„Die Nachbeobachtung der Patienten für bis zu sechs Monate nach dem Crossover in die OLE ermöglicht eine genauere Schätzung des Behandlungsunterschieds und eine höhere statistische Power. Da sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen werden, ist dabei nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung der OLE-Daten von bis zu sechs Monaten den Vergleich zwischen den Studienarmen verzerrt.“</i> Dem ersten Argument kann man uneingeschränkt zustimmen, da mit längerem Beobachtungszeitraum selbstverständlich eine höhere statistische Power erzielt wird – was sich auch am divergierenden Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zeigt. Das zweite Argument, dass sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen, ist zwar prinzipiell und insbesondere bei Betrachtung einer Gesamt-Kohorte auch richtig, könnte aber im Einzelfall für das einzelne Individuum unzutreffend sein, da eine substantielle und anhaltende Reduktion der TTR-Talspiegel bereits nach ca. 6 Wochen Therapie erzielt wurde.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine sehr <b>detaillierte Übersicht zu den Ergebnissen der Helios-B-Studie</b> findet sich in der <b>Tab. 1.7 des Moduls 1 des pU</b> und wird an dieser Stelle entsprechend wiedergegeben:	

Studie HELIOS-B	Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
	Gesamtpopulation (N = 654)	Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)
<b>Mortalität</b>		
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Primäranalyse)	HR: 0,718 [0,555; 0,929] p-Wert: 0,0118	HR: 0,672 [0,487; 0,929] p-Wert: 0,0162
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD)	HR: 0,716 [0,553; 0,928] p-Wert: 0,0115	HR: 0,675 [0,488; 0,933] p-Wert: 0,0174
Gesamtmortalität (bis 42 Monate)	HR: 0,645 [0,463; 0,898] p-Wert: 0,0098	HR: 0,655 [0,440; 0,973] p-Wert: 0,0454
<b>Morbidität</b>		
Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	RRR: 0,787 [0,679; 0,911] p-Wert: 0,0014	RRR: 0,700 [0,578; 0,847] p-Wert: 0,0003
Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT	LS Mean Difference: 26,46 [13,38; 39,55] p-Wert: < 0,0001	LS Mean Difference: 32,09 [14,03; 50,15] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse	Adjustierte Differenz in %: 8,7 [1,3; 16,1] p-Wert: 0,0217	Adjustierte Differenz in %: 12,5 [2,7; 22,2] p-Wert: 0,0121
Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums	Adjustierte Differenz in %: 16,1 [8,1; 24,2] p-Wert: < 0,0001	Adjustierte Differenz in %: 14,8 [3,7; 26,0] p-Wert: 0,0112
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: 4,50 [1,7; 7,4] p-Wert: 0,0020	LS Mean Difference: 7,3 [3,2; 11,4] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Ausmaßes der Herzschildigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP	GFCR: 0,68 [0,61; 0,76] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,57 [0,49; 0,66] p-Wert: < 0,0001
Veränderung des Ausmaßes der Herzschildigung anhand der Serumkonzentration des Troponin I	GFCR: 0,68 [0,62; 0,75] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,55 [0,48; 0,63] p-Wert: < 0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS	LS Mean Difference: 5,80 [2,40; 9,20] p-Wert: 0,0008	LS Mean Difference: 8,69 [3,98; 13,40] p-Wert: 0,0003
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN	LS Mean Difference: -5,3 [-8,1; -2,6] p-Wert: 0,0001	LS Mean Difference: -7,5 [-11,4; -3,7] p-Wert: 0,0001

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Nutzenbewertungsdossier Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation ohne Tafamidis-Hintergrundbehandlung ergänzend dar. Ergebnisse für die Teilpopulation mit einer Tafamidis-Hintergrundbehandlung stellt der pharmazeutische Unternehmer hingegen nicht dar.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>In Anbetracht der o.a. Studien-Ergebnisse sind die folgenden Ausführungen des pU hierzu wichtig und prinzipiell zutreffend:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- „Die Behandlung mit Vutrisiran führte zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitäts-risikos und des Risikos für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Behandlung mit Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929]; <math>p = 0,0118</math>) und um 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929]; <math>p = 0,0162</math>).“</li> <li>- In diesem Zusammenhang divergieren die Kaplan-Meier-Kurven, die die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod (Gesamt mortalität) darstellen, bereits etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.</li> <li>- Das pU betont in diesem Zusammenhang berechtigterweise, dass die Studienpopulation in Helios-B „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da a) die Pat. der Helios-B-Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert und in die</li> </ul>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie eingeschlossen wurden und b) die Pat. der Helios-B-Studie mit einer umfangreichen Hintergrundtherapie (inkl. SGLT2-Inhibitoren) versorgt wurden – was wiederum in diesem Ausmaß in früheren Studien zum Tafamidis (ATTR-ACT) bzw. Acoramidis (ATTRibute-CM) nicht der Fall war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das pU führt des Weiteren zutreffend aus, dass <i>„die Prognose der Patienten sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert“</i> hat, und dass <i>„Vutrisiran die einzige Therapie ist, für die ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität in einer heutigen Patientenpopulation nachgewiesen werden konnte“</i>.</li> <li>- Es wird auch darauf hingewiesen, dass <i>„Subgruppenanalysen von Patienten der Studie HELIOS-B mit einer NYHA-Klasse III ... die Vorteile für Vutrisiran bestätigen, mit für alle untersuchten Subgruppen konsistenten Ergebnissen“</i> – was in dieser Form bzw. in diesem Ausmaß in Vergleichsstudien wie ATTR-ACT und ATTRibute-CM nicht der Fall war. Dem Modul-4B des pU ist in diesem Zusammenhang zudem zu entnehmen, dass <i>„aufgrund dieser ähnlichen Datenlage für Tafamidis und Acoramidis ... die EMA einen möglichen Hinweis auf eine wirkstoffübergreifende</i></li> </ul>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>geringere Wirksamkeit der TTR-Stabilisatoren in fortgeschrittenen Stadien der ATTR-CM [129]“ vermutet.</i></p> <p>- Das pU hält zusammenfassend fest: <i>„Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B demonstrieren die überlegene Wirksamkeit von Vutrisiran für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vutrisiran zeigt dabei in allen untersuchten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.“</i> Diese Einschätzung ist nachvollziehbar und prinzipiell zutreffend.</p>	
	<p><b>4) <u>Standpunkt zum Vergleich Vutrisiran vs. Tafamidis</u></b></p> <p>Im Modul 4B erläutert das pU recht ausführlich, weshalb auf einen Vergleich der Studien-Ergebnisse zwischen Vutrisiran und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (dem bereits zugelassenen Tafamidis) verzichtet wurde und fasst seine Einschätzung wie folgt zusammen:</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer schätzt die von ihm identifizierte Studie HELIOS-B als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass in der Studie HELIOS-B die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis nicht als Komparator für einen direkten Vergleich mit Vutrisiran eingesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Design der Studie sei nicht darauf ausgelegt, einen therapeutischen Effekt von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis zu untersuchen. Die Studie sei innerhalb des Kollektivs, welches Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielt, u.a. nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen.</p> <p><b><u>Im Modul-4B (Abschnitt 4.3.1.2) wird dann vom pU im Detail folgende Erklärung diesbezüglich geliefert:</u></b></p> <p><i>„Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Behandlung mit Tafamidis zu Baseline. Die Studie war innerhalb des Stratum, welches Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielt, nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen –etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten erhielten Tafamidis als Hintergrundtherapie. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stabil auf Tafamidis eingestellt waren, bereits vor Beginn der Studie einen gewissen medizinischen Nutzen aus der fortlaufenden Therapie mit Tafamidis gezogen hatten, so dass der Spielraum für weitere Verbesserungen unter Vutrisiran gegebenenfalls eingeschränkt war. Zudem wäre ein Behandlungsvergleich gegenüber der Placebo-Gruppe aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkts der Tafamidis-Initiierung vor Studienbeginn verzerrt.</i></p>	<p>Insgesamt wurden in der Studie 655 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 25 mg Vutrisiran (N = 326) oder Placebo (N = 329) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), ATTR-Krankheitstyp (hATTR-CM vs. wtATTR-CM), sowie NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I oder II und Alter &lt; 75 Jahre vs. alle anderen).</p> <p>Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform mit Tafamidis behandelt wurden, sollten diese Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Insgesamt würde daher ein Behandlungsvergleich innerhalb des Stratum mit Tafamidis als Hintergrundtherapie keine adäquate Beurteilung des therapeutischen Effekts von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis für die vorliegende Nutzenbewertung erlauben. Vielmehr könnte ein solcher Vergleich auf Grundlage der Studienergebnisse einer Selektionsverzerrung zugunsten von Tafamidis unterliegen, da die Patienten in dieser Subgruppe bereits vor Studienbeginn Tafamidis durchschnittlich mehr als ein Jahr lang erhalten hatten und entsprechend gut auf diese Medikation eingestellt waren.“</i></p> <p><u>Hinsichtlich der potentiellen Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus findet sich wiederum im selben Abschnitt des Moduls-4B folgende Stellungnahme des pU:</u></p> <p><i>„Die Studie HELIOS-B war auch nicht auf einen Therapievergleich der Tafamidis-naiven Teilpopulation der Vutrisiran-Gruppe mit der Teilpopulation der Placebo-Gruppe, die eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhielt, ausgelegt. Ein Vergleich dieser beiden Teilpopulationen würde über beide Strata hinweg erfolgen und daher zu einem Bruch der Randomisierung führen. Dadurch unterläge dieser Behandlungsvergleich erheblichen methodischen Limitationen und würde keine für die Nutzenbewertung von Vutrisiran verwertbare Evidenz liefern. Wie oben bereits erläutert,</i></p>	<p>die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die Daten aus methodischen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>kann zudem eine Selektionsverzerrung bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Tafamidis eingestellt waren, nicht ausgeschlossen werden.“</i></p> <p>Prinzipiell sind diese Ausführungen des pU zutreffend und ein ausreichend gepowertes Vergleich der Patienten mit Vutrisiran (innerhalb der Monotherapie-Population) vs. Tafamidis (innerhalb der Placebo-Gruppe) dürfte nicht möglich sein – auch wenn ein solcher Vergleich zumindest ein paar interessante Trends für den klinisch wichtigen Vergleich Vutrisiran vs. Tafamidis (jeweils mono) zeigen dürfte (und in der Zulassungsstudie auch indirekt gezeigt hat).</p> <p><b>Der Einschätzung des pU, dass auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus keine Schlussfolgerungen getroffen werden können, können wir in dieser pauschalen Form jedoch nicht uneingeschränkt zustimmen</b> – auch wenn der Hinweis des pU, dass <i>„es zudem nicht ausgeschlossen werden (kann), dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stabil auf Tafamidis eingestellt waren, bereits vor Beginn der Studie einen gewissen medizinischen Nutzen aus der fortlaufenden Therapie mit Tafamidis gezogen hatten, so dass der Spielraum für weitere Verbesserungen unter Vutrisiran gegebenenfalls eingeschränkt war“</i> nicht ganz unberechtigt ist. Eine genauere Betrachtung der publizierten Daten</p>	<p>Es ist daher zutreffend, dass die Studie somit keine Aussagen für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis erlaubt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Helios-B-Studie aus der Arbeit von Fontana et al. (NEJM 2024) <sup>7</sup> lässt beim indirekten Vergleich der Daten zur Gesamt- vs. Monotherapie-Population durchaus einen recht eindeutigen Trend in folgender Form erkennen: Das „Ausmaß des Nutzens“ von Vutrisiran wird im Falle einer gleichzeitigen Hintergrundtherapie mit Tafamidis (im Vergleich zur Gruppe mit Vutrisiran ohne zusätzliche Tafamidis-Therapie) abgeschwächt – und zwar für wichtige Endpunkte wie z.B. „time-to-first event“. Umgekehrt kann anhand der Daten der Helios-B-Studie auch folgende Erwartung abgeleitet werden: Eine Kombinationstherapie bestehend aus Vutrisiran <u>und</u> einem TTR-Stabilisator wie Tafamidis dürfte einen	

---

<sup>7</sup> Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Damy T, Garcia-Pavia P, Taubel J, Solomon SD, Sheikh FH, Tahara N, González-Costello J, Tsujita K, Morbach C, Pozsonyi Z, Petrie MC, Delgado D, Van der Meer P, Jabbour A, Bondue A, Kim D, Azevedo O, Hvitfeldt Poulsen S, Yilmaz A, Jankowska EA, Algalarrondo V, Slugg A, Garg PP, Boyle KL, Yureneva E, Silliman N, Yang L, Chen J, Eraly SA, Vest J, Maurer MS; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>additiven bzw. synergistischen Effekt bei der Behandlung der ATTR-CM haben.</p> <p><u>Insofern stimmen wir der diesbezüglichen IQWiG-Einschätzung zu:</u></p> <p><i>„Für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis ist die Studie HELIOS-B nicht geeignet. Allerdings erhielt ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Therapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt werden sollte. Die Studie Helios-B enthält somit potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Vutrisiran + Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis.“</i></p> <p><i>„Diese Daten legt der pU im Dossier jedoch nicht vor. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit bestehender Tafamidis-Hintergrundtherapie bereits im Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutiert und vom pU selbst als korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurde.“</i></p>	<p>Gesondert für diese Teilpopulation aufbereitete Daten legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren vor.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5) <u>Neue bzw. erweiterte Studien für den Nutzen bzw. Mehrwert von Vutrisiran</u></b></p> <p>Betrachtet man die folgende Tab. aus der Arbeit von Girard et al. (Heart Failure Reviews 2025)<sup>8</sup>, so wird in der Tat ersichtlich, dass in der Helios-B-Studie ein im Vergleich zur ATTR-ACT- bzw. ATTRibute-CM-Studie gesünderes Kollektiv betrachtet wurde:</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

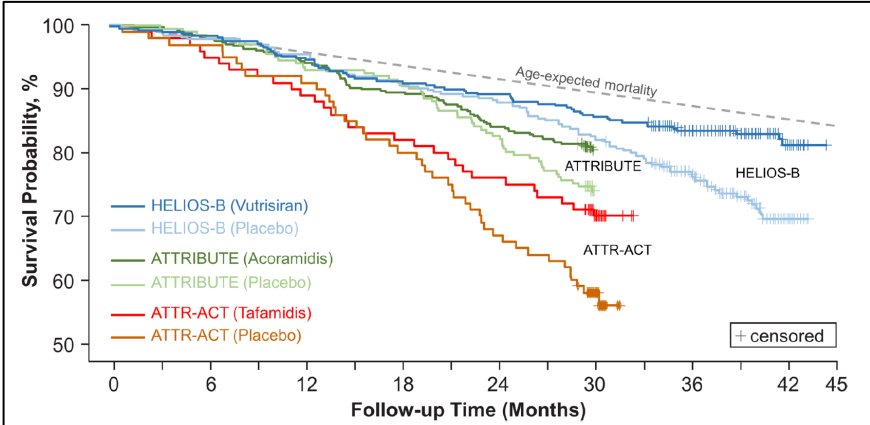
---

<sup>8</sup> Girard AA, Sperry BW. Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2025 Jan;30(1):69-73. doi: 10.1007/s10741-024-10444-4.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ATTR-ACT [10, 14, 17] Tafamidis (n=264)</th> <th style="text-align: center;">ATTRIBUTE-CM [7] Acoramidis (n=421)</th> <th style="text-align: center;">HELIOS-B [15] Vutrisiran (n=326)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td style="text-align: center;">75 (range 46–88)</td> <td style="text-align: center;">77.4 ± 6.5</td> <td style="text-align: center;">77.0 (range 45–85)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Males</td> <td style="text-align: center;">91.3%</td> <td style="text-align: center;">91.2%</td> <td style="text-align: center;">91.7%</td> </tr> <tr> <td>  Females</td> <td style="text-align: center;">8.7%</td> <td style="text-align: center;">8.8%</td> <td style="text-align: center;">8.3%</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td style="text-align: center;">79.9%</td> <td style="text-align: center;">87.4%</td> <td style="text-align: center;">85.0%</td> </tr> <tr> <td>  Black</td> <td style="text-align: center;">14.0%</td> <td style="text-align: center;">4.8%</td> <td style="text-align: center;">7.1%</td> </tr> <tr> <td>Genotype</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Wild type</td> <td style="text-align: center;">76.1%</td> <td style="text-align: center;">90.3%</td> <td style="text-align: center;">88.7%</td> </tr> <tr> <td>  Variant</td> <td style="text-align: center;">23.9%</td> <td style="text-align: center;">9.7%</td> <td style="text-align: center;">11.3%</td> </tr> <tr> <td>NYHA class</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  I</td> <td style="text-align: center;">9.1%</td> <td style="text-align: center;">12.1%</td> <td style="text-align: center;">15.0%</td> </tr> <tr> <td>  II</td> <td style="text-align: center;">61.4%</td> <td style="text-align: center;">69.6%</td> <td style="text-align: center;">76.7%</td> </tr> <tr> <td>  III</td> <td style="text-align: center;">29.5%</td> <td style="text-align: center;">18.3%</td> <td style="text-align: center;">8.3%</td> </tr> <tr> <td>NT-proBNP, pg/mL</td> <td style="text-align: center;">2995.9 (1752–4862)</td> <td style="text-align: center;">2326 (1332–4019)</td> <td style="text-align: center;">2021 (1138–3312)</td> </tr> <tr> <td>NAC stage</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  1</td> <td style="text-align: center;">45.1%</td> <td style="text-align: center;">57.2%</td> <td style="text-align: center;">63.8%</td> </tr> <tr> <td>  2</td> <td style="text-align: center;">36.0%</td> <td style="text-align: center;">31.8%</td> <td style="text-align: center;">30.7%</td> </tr> <tr> <td>  3</td> <td style="text-align: center;">18.9%</td> <td style="text-align: center;">10.9%</td> <td style="text-align: center;">5.5%</td> </tr> <tr> <td>Tafamidis use</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Baseline</td> <td style="text-align: center;">N/A</td> <td style="text-align: center;">0%</td> <td style="text-align: center;">40%</td> </tr> <tr> <td>  Drop-in</td> <td style="text-align: center;">N/A</td> <td style="text-align: center;">14.5%</td> <td style="text-align: center;">13.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der Hinweis des pU, dass die Studienpopulation in Helios-B „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da die Pat. der Helios-B-</p>		ATTR-ACT [10, 14, 17] Tafamidis (n=264)	ATTRIBUTE-CM [7] Acoramidis (n=421)	HELIOS-B [15] Vutrisiran (n=326)	Age, years	75 (range 46–88)	77.4 ± 6.5	77.0 (range 45–85)	Sex				Males	91.3%	91.2%	91.7%	Females	8.7%	8.8%	8.3%	Race				White	79.9%	87.4%	85.0%	Black	14.0%	4.8%	7.1%	Genotype				Wild type	76.1%	90.3%	88.7%	Variant	23.9%	9.7%	11.3%	NYHA class				I	9.1%	12.1%	15.0%	II	61.4%	69.6%	76.7%	III	29.5%	18.3%	8.3%	NT-proBNP, pg/mL	2995.9 (1752–4862)	2326 (1332–4019)	2021 (1138–3312)	NAC stage				1	45.1%	57.2%	63.8%	2	36.0%	31.8%	30.7%	3	18.9%	10.9%	5.5%	Tafamidis use				Baseline	N/A	0%	40%	Drop-in	N/A	14.5%	13.5%	
	ATTR-ACT [10, 14, 17] Tafamidis (n=264)	ATTRIBUTE-CM [7] Acoramidis (n=421)	HELIOS-B [15] Vutrisiran (n=326)																																																																																											
Age, years	75 (range 46–88)	77.4 ± 6.5	77.0 (range 45–85)																																																																																											
Sex																																																																																														
Males	91.3%	91.2%	91.7%																																																																																											
Females	8.7%	8.8%	8.3%																																																																																											
Race																																																																																														
White	79.9%	87.4%	85.0%																																																																																											
Black	14.0%	4.8%	7.1%																																																																																											
Genotype																																																																																														
Wild type	76.1%	90.3%	88.7%																																																																																											
Variant	23.9%	9.7%	11.3%																																																																																											
NYHA class																																																																																														
I	9.1%	12.1%	15.0%																																																																																											
II	61.4%	69.6%	76.7%																																																																																											
III	29.5%	18.3%	8.3%																																																																																											
NT-proBNP, pg/mL	2995.9 (1752–4862)	2326 (1332–4019)	2021 (1138–3312)																																																																																											
NAC stage																																																																																														
1	45.1%	57.2%	63.8%																																																																																											
2	36.0%	31.8%	30.7%																																																																																											
3	18.9%	10.9%	5.5%																																																																																											
Tafamidis use																																																																																														
Baseline	N/A	0%	40%																																																																																											
Drop-in	N/A	14.5%	13.5%																																																																																											

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden, ist daher zutreffend und berechtigt. Dass dennoch ein Nutzen von Vutrisiran im Vgl. zu Placebo in allen prädefinierten Endpunkten sowohl in der Gesamt-Population als auch in der Monotherapie-Gruppe erzielt werden konnte, ist beachtlich und natürlich auch für die klinische Einschätzung bzw. Anwendung wichtig. Die folgende Graphik (ebenfalls aus der o.a. Arbeit von Girard et al., Heart Failure Reviews 2025) veranschaulicht diesen wichtigen Aspekt sehr eindrücklich:</p>  <p>The graph is a Kaplan-Meier survival plot. The y-axis is labeled 'Survival Probability, %' and ranges from 50 to 100. The x-axis is labeled 'Follow-up Time (Months)' and ranges from 0 to 45. A dashed grey line represents 'Age-expected mortality'. Several solid lines represent different treatment groups: HELIOS-B (Vutrisiran) in blue, HELIOS-B (Placebo) in light blue, ATTRIBUTE (Acoramidis) in green, ATTRIBUTE (Placebo) in light green, ATTR-ACT (Tafamidis) in red, and ATTR-ACT (Placebo) in orange. The HELIOS-B (Vutrisiran) group shows the highest survival probability, staying above the age-expected mortality line. The ATTR-ACT (Tafamidis) group shows the lowest survival probability, falling significantly below the age-expected mortality line. Censored data points are marked with a '+' symbol.</p>	

Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																													
	<p>Neue und bisher nur in Abstract-Form auf Kongressen publizierte Daten der OLE-Phase der Helios-B-Studie lassen erkennen, dass die Divergenz der Kaplan-Meier-Kurven zw. der Vutrisiran- vs. Placebo-Gruppe mit zunehmender Beobachtungszeit (mittlerweile bis zu 51 Mon.) weiter zunimmt und den klinischen Nutzen von Vutrisiran untermauert. Sie veranschaulichen zudem die Relevanz eines frühzeitigen Therapiebeginns, um den größtmöglichen Nutzen erreichen zu können – siehe hierzu folgende Abb. von Garcia-Pavia et al. vom letzten ESC-Kongress 2025:</p> <div data-bbox="291 874 1167 1366"> <p><b>Long Term Vutrisiran Treatment Significantly Reduced the Risk of ACM</b> Risk reduction of 37% and 39% in the overall and monotherapy populations</p> <p><b>Time to All-Cause Mortality<sup>a</sup></b></p> <p><b>Overall Population (n=654)</b> Time-to-event<sup>b</sup>: HR=0.626 (95% CI: 0.464, 0.843), P=0.0023</p> <p><b>Monotherapy Population (n=395)</b> Time-to-event<sup>b</sup>: HR=0.607 (95% CI: 0.426, 0.866), P=0.0070</p> <p><small>No. at risk (cumulative no. of events)</small></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Months Since First Dose</th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> <th>30</th> <th>36</th> <th>42</th> <th>48</th> <th>51</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Population</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>328 (0)</td> <td>321 (7)</td> <td>314 (14)</td> <td>299 (29)</td> <td>290 (38)</td> <td>271 (57)</td> <td>253 (75)</td> <td>235 (91)</td> <td>67 (103) (1105)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>326 (0)</td> <td>321 (5)</td> <td>308 (18)</td> <td>296 (30)</td> <td>289 (37)</td> <td>277 (49)</td> <td>269 (57)</td> <td>262 (64)</td> <td>80 (74) 1 (74)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monotherapy Population</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>199 (0)</td> <td>194 (5)</td> <td>188 (11)</td> <td>180 (19)</td> <td>172 (27)</td> <td>160 (33)</td> <td>147 (52)</td> <td>134 (64)</td> <td>33 (73) 0 (74)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vutrisiran</td> <td>196 (0)</td> <td>191 (5)</td> <td>179 (17)</td> <td>171 (25)</td> <td>169 (27)</td> <td>158 (38)</td> <td>154 (42)</td> <td>151 (45)</td> <td>38 (53) 1 (53)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ESC Congress 2025 Madrid   World Congress of Cardiology</small></p> <p><small><sup>a</sup>All-cause mortality includes heart transplantation and left ventricular assist device placement. <sup>b</sup>Survival probability based on ITT-adjusted Kaplan-Meier curves. The HR is derived from Cox proportional hazards model. <sup>c</sup>probable derived from log-rank test. <sup>d</sup>Observations censored. HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; P, two-sided probability of treatment weighting.</small></p> </div>	Months Since First Dose	0	6	12	18	24	30	36	42	48	51	Overall Population											Placebo	328 (0)	321 (7)	314 (14)	299 (29)	290 (38)	271 (57)	253 (75)	235 (91)	67 (103) (1105)		Vutrisiran	326 (0)	321 (5)	308 (18)	296 (30)	289 (37)	277 (49)	269 (57)	262 (64)	80 (74) 1 (74)		Monotherapy Population											Placebo	199 (0)	194 (5)	188 (11)	180 (19)	172 (27)	160 (33)	147 (52)	134 (64)	33 (73) 0 (74)		Vutrisiran	196 (0)	191 (5)	179 (17)	171 (25)	169 (27)	158 (38)	154 (42)	151 (45)	38 (53) 1 (53)		
Months Since First Dose	0	6	12	18	24	30	36	42	48	51																																																																					
Overall Population																																																																															
Placebo	328 (0)	321 (7)	314 (14)	299 (29)	290 (38)	271 (57)	253 (75)	235 (91)	67 (103) (1105)																																																																						
Vutrisiran	326 (0)	321 (5)	308 (18)	296 (30)	289 (37)	277 (49)	269 (57)	262 (64)	80 (74) 1 (74)																																																																						
Monotherapy Population																																																																															
Placebo	199 (0)	194 (5)	188 (11)	180 (19)	172 (27)	160 (33)	147 (52)	134 (64)	33 (73) 0 (74)																																																																						
Vutrisiran	196 (0)	191 (5)	179 (17)	171 (25)	169 (27)	158 (38)	154 (42)	151 (45)	38 (53) 1 (53)																																																																						

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch diese Ergebnisse unterstützen unsere o.a. Einschätzung, dass der Vutrisiran-Nutzen in der Monotherapie-Population ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie deutlicher ausfällt als in der Gesamt-Population mit Tafamidis-Hintergrundtherapie.</p> <p>Des Weiteren ist es aus klinischer Sicht sehr wichtig, dass zur Behandlung einer ATTR-CM eine Substanz zur Verfügung steht, die auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann bzw. auch die krankheitsbedingte Verschlechterung der Nierenfunktion bremst. In diesem Zusammenhang werden sehr vielversprechende Ergebnisse der Helios-B-Studie auf dem anstehenden AHA-Kongress 2025 in Chicago von Sheikh et al. vorgestellt werden, die u.a. zeigen, dass a) Vutrisiran auch bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit einer eGFR &lt; 30 sicher eingesetzt werden kann und b) das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz bei Pat. mit ATTR-CM signifikant verlangsamt. Hier ein Auszug aus dem entsprechenden Manuskript von Sheikh et al. (basierend auf den Helios-B-Studiendaten), das zur Publikation eingereicht wurde:</p> <p><i>“A ≥ 40% decline in eGFR was seen in significantly fewer patients receiving vutrisiran versus placebo in the overall (12.7% vs 21.2%; P = 0.0041) and monotherapy (12.0% vs 21.9%; P = 0.0102) populations. Among patients receiving vutrisiran versus placebo, 9.5% versus 9.8%, respectively, developed CKD stage 4. The risk of a</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>primary composite endpoint event was significantly lower with vutrisiran versus placebo in patients who developed CKD stage 4 (HR 0.467; 95% CI 0.258–0.845). No new safety concerns were identified.”</i></p> <p>In diesem Zusammenhang wird in der Fachinformation zu Amvuttra der Einsatz von Vutrisiran bei Pat. mit einer eGFR von &lt;30 auch nicht untersagt, sondern wie folgt erläutert: „<i>Vutrisiran sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt</i>“. Die o.a. Daten von Sheikh et al. lassen erwarten, dass der klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegen wird.</p>	
	<p><b>6) <u>Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland</u></b></p> <p>Das pU ermittelte eine Anzahl von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM, die im Bereich von 2006 bis 2064 im Jahr 2024 für Deutschland liegen soll.</p> <p>Inwieweit die Herangehensweise des pU zur Bestimmung der Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland tatsächlich eine gute bzw. geeignete Annäherung darstellt und die tatsächlichen Prävalenz-Zahlen richtig widerspiegelt, muss kritisch hinterfragt werden. Betrachtet man lediglich die derzeitigen ATTR-Patientenzahlen von großen universitären Amyloidose-Zentren wie Heidelberg,</p>	<p>Erwachsene mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM): circa 1 760 bis 2 120 Patientinnen und Patienten.</p> <p>Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für alle Berechnungsansätze insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Die breitere Spanne, die dem Beschluss zu Acoramidis zugrunde liegt, trägt diesen Unsicherheiten im höheren Maße Rechnung und wird deshalb auch diesem Beschluss zu Vutrisiran zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Würzburg, Münster, Köln und Berlin, so erreicht man bereits anhand der dort betreuten ATTR-Patienten-Zahlen die o.a. Prävalenz von knapp 2.000 Erwachsenen. Da jedoch mittlerweile auch zahlreiche andere (universitäre und nicht-universitäre) Zentren angefangen haben, Patienten mit ATTR-CM zu betreuen und die Dunkelziffer von (noch) nicht diagnostizierten ATTR-CM-Fällen (aufgrund der Limitationen unserer diagnostischen Verfahren) noch recht hoch liegen dürfte, muss geschlussfolgert werden, dass die Prävalenz der ATTR-CM vermutlich weit über 2.000 liegt.</p> <p><b>A.</b></p>	
	<p><b>7) <u>Kosten der Vutrisiran-Therapie</u></b></p> <p>Im Modul 3B des pU wird übersichtlich erläutert, dass sich die Kosten für die Vutrisiran-Therapie auf 300.962,00 EUR/Jahr belaufen, während die Kosten für die Tafamidis-Therapie (als zweckmäßige Vergleichstherapie) auf 135.138,33 EUR/Jahr beziffert werden.</p> <p>Wie bereits in vergangenen Stellungnahmen unsererseits zum Tafamidis bzw. Acoramidis wiederholt festgehalten, wollen wir auch an dieser Stelle erwähnen, dass Therapiekosten von ca. 300.000 EUR / Jahr auch für moderne und in der Herstellung sicherlich komplexe siRNA-basierte Therapien sehr hoch sind.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesem Zusammenhang hatten wir bereits in der Vergangenheit auf eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM aus den USA verwiesen: In einer sehr umfangreichen Analyse hatten Kazi et al.<sup>9</sup> unter Betrachtung a) der zentralen Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie und b) der damaligen Jahrestherapiekosten in Höhe von 225.000 \$ für Tafamidis in den USA entsprechende Modellierungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Tafamidis durchgeführt. Für den Einsatz von Tafamidis bei Patienten mit ATTR-CM ergaben sich dabei Kosten in Höhe von 880.000 \$ pro „quality-adjusted life-year gained“ (QALY). Bei neu eingeführten Arzneimitteln werden Kosten von bis zu 100.000 \$ pro QALY weithin als akzeptabel angesehen. Diese orientierende QALY-Vorgabe erreicht Vutrisiran mit ca. 300.000 EUR Jahrestherapiekosten (derzeit) nicht.</p>	

---

<sup>9</sup> Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Apr 14;141(15):1214-1224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>8) <u>Zusammenfassung</u></b></p> <p>Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf für neue und wirksamere Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der ATTR-CM, da bisherige Langzeitdaten zum Tafamidis a) eine kardiale Krankheitsprogression trotz Tafamidis-Therapie nach ca. 2 Jahren Therapiedauer nahelegen - mit konsekutiv weiterhin hoher Mortalität bei Patienten mit ATTR-CM trotz Tafamidis-Therapie und b) bisherige TTR-stabilisierende Ansätze keinen kausal-kurativen Therapieansatz darstellen.</p> <p>In seiner Dossier-Bewertung A25-93 kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafamidis) ergibt und ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen bzw. vorgelegt wurden. Dieser Einschätzung des IQWiG stimmen wir zu – zumal auch das pU selbst ausführlich erläutert, dass keine ausreichend gepowerten Studiendaten vorliegen, die einen direkten bzw. sauberen Vergleich zwischen Vutrisiran und Tafamidis ermöglichen.</p> <p>Der Einschätzung des pU, dass hinsichtlich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus keine Schlussfolgerungen getroffen werden können, können wir in dieser pauschalen Form nicht uneingeschränkt zustimmen – auch wenn der Hinweis des pU, dass es zu unklaren Ergebnis-</p>	<p>Die Zusammenfassung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verzerrungen gekommen wäre, da nicht genau bekannt sei, wie lange die Pat. mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie diese Therapie wirklich schon hatten, formal berechtigt ist. Die bisher verfügbaren Daten unterstützen unsere Einschätzung, dass der Vutrisiran-Nutzen in der Monotherapie-Population ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie deutlicher ausfällt als in der Gesamt-Population mit Tafamidis-Hintergrundtherapie. Es ist zudem zu erwarten, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Vutrisiran <u>und</u> einem TTR-Stabilisator einen additiven bzw. synergistischen Effekt bei der Behandlung der ATTR-CM haben dürfte.</p> <p>Nichtsdestotrotz muss unterstrichen werden, dass die Studienpopulation in Helios-B in der Tat „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da die Pat. der Helios-B-Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden als in der ATTR-ACT- oder ATTRibute-CM-Studie und zusätzlich auch noch eine umfassende Hintergrundtherapie aufwiesen. Umso beachtlicher ist die Tatsache, dass alle prädefinierten primären und sekundären Endpunkte – sowohl in der Gesamt- als auch in der Monotherapie-Population i.R. der Helios-B-Studie überzeugend erzielt wurden.</p> <p>Des Weiteren ist es aus klinischer Sicht sehr wichtig, dass zur Behandlung einer ATTR-CM eine Substanz zur Verfügung steht, deren individuelle Wirksamkeit anhand der Reduktion des TTR-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Serumspiegels überprüft und die auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann bzw. auch die krankheitsbedingte Verschlechterung der Nierenfunktion bremst.</p> <p>Wir erwarten, dass sich die Verfügbarkeit eines weiteren Produkts - mit einem ganz neuartigen Therapieansatz im Vergleich zu den bisherigen TTR-Stabilisatoren – für die Behandlung von Patienten mit ATTR-CM langfristig auch auf die Therapiekosten auswirken und zu einer Abnahme der bisher hohen Therapiekosten führen wird.</p> <p><b>B.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

**Alle Textverweise finden Sie direkt auf der entsprechenden Seite unsere Stellungnahme aber auch noch einmal nachstehend aufgelistet:**

- 1) Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, Ives L, Santos AM, Teruya SL, Zhao Y, Huang S, Wang X, Sperry BW, Maurer MS, Soman P, Hanna M. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol.* 2025 Apr;7(3):282-293. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.005. Epub 2025 Feb 11. **PMID: 40246387; PMCID: PMC12046781.**
- 2) Zlibut A, Bietenbeck M, Akyol N, Vehof V, Bouras R, Isgandarova K, Meier C, Theofanidou M, Stalling P, Yilmaz A. CMR-based assessment of long-term effects of tafamidis in patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *Clin Res Cardiol.* 2025 Oct 27. doi: **10.1007/s00392-025-02691-8.** Epub ahead of print. **PMID: 41143900.**
- 3) Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Damy T, Garcia-Pavia P, Taubel J, Solomon SD, Sheikh FH, Tahara N, González-Costello J, Tsujita K, Morbach C, Pozsonyi Z, Petrie MC, Delgado D, Van der Meer P, Jabbour A, Bondue A, Kim D, Azevedo O, Hvitfeldt Poulsen S, Yilmaz A, Jankowska EA, Algalarrondo V, Slugg A, Garg PP, Boyle KL, Yureneva E, Silliman N, Yang L, Chen J, Eraly SA, Vest J, Maurer MS; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: **10.1056/NEJMoa2409134.**
- 4) Girard AA, Sperry BW. Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2025 Jan;30(1):69-73. doi: **10.1007/s10741-024-10444-4.**
- 5) Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020 Apr 14;141(15):1214-1224. doi: **10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Vutrisiran**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. November 2025  
von 10.00 Uhr bis 10.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bäumer

Herr Bertrand

Herr Dr. Mahrt

Frau Dr. Becker

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Yilmaz

Frau PD Dr. Morbach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Blüggel

Herr Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Dr. Thate-Waschke

Frau Dr. Plate

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Winter

Frau Dr. Nitsche

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beginnen mit Vutrisiran zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie. Basis dieser jetzt erfolgenden Vollbewertung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alnylam Germany, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: Novo Nordisk, Bayer Vital und AstraZeneca sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie als Verband.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alnylam Germany müssten anwesend sein Herr Dr. Bäumer, Herr Bertrand, Herr Dr. Mahrt und Frau Dr. Becker, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Yilmaz und Frau PD Dr. Morbach, für Novo Nordisk Pharma Herr Blüggel und Herr Schmidt, für Bayer Vital Frau Dr. Thate-Waschke – Fragezeichen – und Frau Dr. Plate, für AstraZeneca Frau Dr. Winter und Frau Dr. Nitsche sowie für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

**Herr Bertrand (Alnylam):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Bertrand.

**Herr Bertrand (Alnylam):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte medizinische Experten! Mein Name ist Gilles Bertrand. Ich bin Country Manager für Alnylam in Deutschland. Ich freue mich sehr auf den Austausch mit Ihnen. Bevor ich zu unserem Arzneimittel Vutrisiran näher ausführe, möchte ich kurz meine Kollegen, Frau Dr. Becker und Herrn Dr. Mahrt, aus dem Bereich Market Access und meinen Kollegen, Herrn Dr. Bäumer, aus der Medizin an meiner Seite begrüßen. Sie haben das Nutzendossier geschrieben und werden heute gerne Ihre Fragen beantworten.

Nun zu unserem Produkt Vutrisiran, das seit Juni auch in der Indikation Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, kurz ATTR-CM, zugelassen ist: Die ATTR-CM ist eine seltene, rasch fortschreitende und lebensbedrohliche Erkrankung, bei der sich immer mehr fehlgefaltetes Transthyretin oder TTR im Körper ablagert, vorwiegend im Herzgewebe. Dies führt dazu, dass das Herz seine Funktion nicht mehr ausführen kann und die betroffenen Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung immer schwächer werden. Unbehandelt versterben die Patienten sehr rasch innerhalb weniger Jahre nach der Diagnose an einer Herzinsuffizienz.

Für viele Patienten beginnt der Leidensweg schleichend mit Symptomen wie Erschöpfung, Luftnot oder geschwollenen Beinen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen die Beschwerden drastisch zu. Einfache Alltagsaktivitäten wie Treppensteigen, Spaziergehen oder Einkaufen werden unmöglich. Immer wieder sind Krankenhausaufenthalte nötig, die das Leben zusätzlich beschweren und den Alltag spürbar aus dem Gleichgewicht bringen. Die Krankheit betrifft nicht ausschließlich das Herz, sondern häufig auch andere Organe wie zum Beispiel Nerven oder den Magen-Darm-Trakt. Dies äußert sich durch Übelkeit, Durchfall oder

Gewichtsverlust. Neben der körperlichen Einschränkung ist die emotionale Belastung enorm. Die lange Suche nach einer Diagnose, die Unsicherheit über den Krankheitsverlauf und die Sorge um die Zukunft rauben den Betroffenen immer mehr an Lebensqualität.

Bisherige Therapieansätze zielten darauf ab, das krankheitsverursachende TTR-Protein zu stabilisieren. Sie können dessen Produktion jedoch nicht verhindern. Das Fortschreiten der Erkrankung wird dadurch lediglich verlangsamt, aber nicht unterbunden, und die Beeinträchtigungen für die Patienten nehmen stetig zu.

Mit Vutrisiran steht nun erstmals eine RNA-Interferenz-Therapie zur Verfügung, die direkt an der Krankheitsursache ansetzt. Vutrisiran bewirkt einen schnellen und anhaltenden Knock-down des Transthyretin von im Median 87 Prozent. Die placebokontrollierte Zulassungsstudie HELIOS-B bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM. Die Studie ist zwar nicht dazu geeignet, den Zusatznutzen nach der Methodik der Nutzenbewertung nachzuweisen, sie zeigt dennoch eindrucksvoll, dass Vutrisiran den therapeutischen Bedarf in hohem Maße deckt und mit diesem neuen Wirkmechanismus eine wichtige Therapieoption in der ATTR-CM darstellt.

In der Studie HELIOS-B erreichte Vutrisiran alle 10 von 10 primären und sekundären Endpunkten mit statistischer Signifikanz, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Monotherapiepopulation, und zeigte dabei konsistente positive Effekte in allen untersuchten Subgruppen. In der Studie HELIOS-B kam es über drei Jahre hinweg mit Vutrisiran deutlich seltener zu schweren und schwerwiegenden Ereignissen. 28 Prozent weniger Patienten starben oder hatten wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse als unter Placebo. Auch bei der Gesamtmortalität zeigte sich ein klarer Vorteil zugunsten von Vutrisiran. Über 42 Monate senkte Vutrisiran die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 36 Prozent im Vergleich zu Placebo. Die Gesamtsterberate unter Vutrisiran liegt damit annähernd auf dem Niveau der erwartbaren altersbedingten Sterblichkeit. Das ist bei einer solch schwerwiegenden Erkrankung ein enormer Erfolg.

Vutrisiran trägt auch nachweislich dazu bei, das Risiko für kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte und dringende Arztbesuche aufgrund einer Herzinsuffizienz um 25 bzw. 46 Prozent zu senken und damit die Belastung durch schwere Krankheitsereignisse deutlich zu reduzieren. Dadurch erleiden Patienten weniger Unterbrechungen ihres Lebensalltags, und die Belastung ihrer Angehörigen sowie des Gesundheitssystems wird reduziert. Für die Patienten ist dabei besonders bedeutsam, dass Vutrisiran die Lebensqualität und die körperliche Gesundheit der Patienten, gemessen anhand des KCCQ OS und des 6-Minuten-Gehtests, weitestgehend aufrechterhalten hat.

Kürzlich veröffentlichte Langzeitdaten aus der offenen Extensionsphase über einen Zeitraum von bis zu 48 Monaten demonstrieren einen langanhaltenden und mit der Zeit zunehmenden klinischen Nutzen von Vutrisiran in Bezug auf Überleben, kardiovaskuläre Ereignisse und Lebensqualität. Dies unterstreicht das hohe therapeutische Potenzial einer möglichst frühen und langfristigen Behandlung mit Vutrisiran. Diese positiven Ergebnisse der Studie HELIOS-B wurden auf der Basis einer heute typischen Patientenpopulation erzielt. Die Mehrheit der Patienten befand sich relativ früh in ihrem Krankheitsverlauf und wurde regelhaft mit aktuellen Begleittherapien wie zum Beispiel Diuretika behandelt. Alle Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhielten, profitierten gleich gut von einer Behandlung mit Vutrisiran.

Das Sicherheitsprofil von Vutrisiran ist mit mehr als 8 000 Patientenjahren Erfahrung in klinischen Studien und Real-World-Daten gut untersucht. Dabei zeigt Vutrisiran ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Placebo. Vutrisiran ist zudem das einzige ATTR-Therapeutikum, das lediglich viermal pro Jahr injiziert werden muss. Dies wirkt sich positiv auf die Therapietreue aus. Vutrisiran ist auch das einzige Medikament, das sowohl für die Polyneuropathie der hereditären ATTR-Amyloidose im Stadium 1 oder 2 als auch für die Kardiomyopathie ATTR-CM zugelassen ist.

Zusammenfassend greift Vutrisiran frühzeitig und schnell in den Krankheitsverlauf ein und kann so nicht nur Mortalität und Hospitalisierungen drastisch vermindern, sondern auch das Leben der Patienten unter Erhaltung ihrer Lebensqualität und Funktionsfähigkeit verlängern. Mit der einfachen Anwendung und der guten Verträglichkeit stellt Vutrisiran einen patientenfreundlichen Behandlungsansatz in der ATTR-CM dar. Entscheidend für den Patienten ist, dass so früh wie möglich mit der Therapie begonnen wird. Die Auszeichnung von Vutrisiran als Orphan Drug macht deutlich, dass trotz bisheriger Therapieoptionen weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf besteht, und unterstreicht zudem den klinischen Mehrwert von Vutrisiran. Mit seinem innovativen Therapieansatz, der RNA-Interferenz, eröffnet Vutrisiran neue Lebensperspektiven für Patienten und hat das Potenzial, sich langfristig als bevorzugte Erstlinientherapie in der ATTR-CM zu etablieren. – Ich danke Ihnen herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Bertrand, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, also an Frau Morbach und Herrn Yilmaz. Wir haben gesehen – das hat Herr Bertrand gerade angesprochen –, dass in der Studie HELIOS-B eine Teilpopulation mit Vutrisiran als Add-on Therapie zu Tafamidis behandelt wurde. Herr Bertrand hat von einer Hintergrundtherapie gesprochen, ich sage, dass in dieser Studie eine Teilpopulation mit Vutrisiran als Add-on-Therapie zu Tafamidis behandelt wird. Wie sehen Sie den Stellenwert einer Kombinationstherapie aus Vutrisiran und Tafamidis aktuell im deutschen Versorgungskontext? Dazu würde ich gerne um Ihre Einschätzung bitten. Wer möchte beginnen? – Frau Morbach, bitte.

**Frau PD Dr. Morbach (DGK):** Die Frage der Kombinationstherapie erscheint sehr charmant und auch pathophysiologisch möglicherweise durchaus sinnvoll zu sein. Leider haben wir dazu keine Auswertung gesehen, die das ganz eindeutig bestätigt, aber ich denke, dass es durchaus so sein könnte, dass eine Kombinationstherapie einen großen Nutzen bringt. In Deutschland waren bisher die Transthyretin-Stabilisatoren. Da sehen wir zumindest bei einem Teil der Patienten schon einen Progress der Erkrankung, sodass wir sehr froh sind, für die Patienten noch einen anderen Therapiemechanismus zur Verfügung zu haben, der an einer anderen Stelle ansetzt und da einen deutlichen Nutzen zeigen konnte, auch vor der Hintergrundtherapie, die wir haben, was die Herzinsuffizienzmedikation angeht, gerade SGLT-2-Inhibitoren usw. Das heißt, die Patienten waren in HELIOS-B sehr gut hintergrundtherapiert und on top sieht man hier diesen positiven Effekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Morbach. – Herr Professor Yilmaz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Ich habe dem eigentlich nicht allzu viel hinzuzufügen, vielleicht aber einen Hinweis auf unsere Stellungnahme, in der wir schriftlich auf die HELIOS-B-Studiendaten eingegangen sind und durchaus verdeutlicht haben, dass wir den Eindruck haben, dass in der Gesamtpopulation mit einem Teilkollektiv von Tafamidis-Hintergrundtherapie der Nutzen der Vutrisiran-Therapie etwas geringer ausfällt als letztendlich in der Monotherapie-Population, wo wir diese Hintergrundtherapie nicht haben. Deshalb gibt es durchaus einen Hinweis aus der HELIOS-B-Studie heraus, dass eine Kombinationstherapie Sinn machen könnte, aber ich denke, das muss sich, wie von Frau Morbach verdeutlicht, in zukünftigen Studien noch deutlicher zeigen. Dann kann man das, glaube ich, final beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Yilmaz. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Das schließt an unsere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer an. Haben Sie vielleicht Daten dazu, Subgruppenanalysen zu dieser Gruppe, die Tafamidis erhalten hat? Im Hintergrund gibt es Daten dazu, die vielleicht sagen können, wie sich da die Effekte zeigen. Das würde uns interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Wir haben es schon gehört. Die Studie HELIOS-B war dafür konzipiert, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Vutrisiran rein im Vergleich zu Placebo nachzuweisen, und aus ethischen Gründen konnten Patienten eine bereits begonnene Tafamidis-Behandlung zu Studienbeginn als Hintergrundtherapie fortführen. Die Studie war jedoch nicht für einen Vergleich mit Tafamidis ausgelegt. Diese separate Auswertung der Patientenpopulation mit dieser Tafamidis-Hintergrundtherapie war also weder Teil des Studienprotokolls noch war die Studie dafür gepowert.

Ich glaube, wichtig für die Einordnung der Ergebnisse ist zu wissen, dass die Patienten teilweise bereits mehr als fünf Jahre vor Beginn der Studie HELIOS-B auf Tafamidis gekommen sind. Das heißt, hier besteht ein hohes Risiko eines Survivorship Bias zugunsten von Tafamidis, da die Patienten bereits vor Studienbeginn auf Tafamidis angesprochen haben können bzw. Patienten, die nicht darauf angesprochen haben, bzw. Patienten, die Tafamidis nicht gut vertragen haben, in der Studie selektiv unterrepräsentiert sind. Daher ergeben sich dafür aus unserer Sicht aus der Methodik der Nutzenbewertung keine belastbaren Daten, um dazu eine Aussage zu treffen. Ich denke, das ist schon angedeutet worden, und das ist auch im Einklang mit der EMA, die aus den Daten dieser Tafamidis-Subgruppe keine abschließende Bewertung abgeleitet hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Becker. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hager, GKV SV, und Herr Kranz vom IQWiG. Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Ich würde da gerne noch einmal nachhaken. Diese Einschätzung, dass die Daten nicht auswertbar sind, teilt das IQWiG nicht. Wir waren, ehrlich gesagt, verwundert, dass Sie die Daten nicht mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht haben, weil das IQWiG das so beurteilt, dass die potenziell schon für die Nutzenbewertung geeignet seien. Auch die Kliniker oder Klinikerinnen haben eben darauf hingewiesen, dass das potenziell für die Versorgung relevant ist. Dass Patienten fünf Jahre bereits Tafamidis erhalten, kommt auch in der Versorgung vor, sodass die Daten auf jeden Fall interessant wären. Wir möchten Sie daher darum bitten, dass Sie diese Daten im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachreichen.

Sie haben darauf hingewiesen, dass sich der EPAR kritisch mit diesen Daten auseinandersetzt. Trotzdem hat die EMA das Label Ihres Produktes nicht auf die Monotherapie eingeschränkt, sondern diese Kombinationstherapie ist laut Label oder laut Fachinformation möglich. Natürlich wird auf die methodischen und statistischen Schwächen hingewiesen. Wir würden gerne mit der Frage, die gerade von der Patientenvertretung geäußert wurde, wie die Effekte genau aussehen, nachhaken. Im EPAR heißt es, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit in der Teilpopulation mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie mit den Ergebnissen in der Teilpopulation der Monotherapie für die meisten analysierten Wirksamkeitsendpunkte numerisch konsistent sind, dass aber in der Regel die Effektstärken kleiner gewesen sind und nominale Signifikanz bzw. klinische Relevanz nicht für alle Endpunkte gezeigt werden konnte. Vielleicht können Sie noch etwas genauer ausführen, auf welche Endpunkte sich hier im EPAR referenziert wird. Bei welchen Endpunkten waren die Effektstärken kleiner und bei welchen nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hager. – Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Um diese Diskussion zu führen, ist es, glaube ich, wichtig, das Studiendesign im Kopf zu behalten, zum einen: Warum haben die Patienten in der Studie HELIOS-B Tafamidis bekommen? Das war rein aus ethischen Gesichtspunkten, weil ich bei einer placebokontrollierten Studie den Patienten eine bereits verfügbare Therapie nicht

vorenthalten kann. Nichtsdestotrotz muss man wissen, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung und -initiierung Tafamidis in den meisten Ländern nicht regulatorisch, geschweige denn kommerziell verfügbar war. – Das zur Einordnung, warum die Patienten in der Studie HELIOS-B Tafamidis bekommen haben.

Dann muss man für die Interpretation der Daten diese Verzerrung im Kopf behalten, die man nicht ausschließen kann und die sehr hoch ist, gerade aufgrund der unterschiedlich langen Zeit und überhaupt der langen Zeit, die die Patienten in der Tafamidis-Subgruppe bereits vor Studieninitialisierung auf Therapie waren. Daher sind diese Daten nicht belastbar, um daraus mehr abzuleiten. So sieht es die EMA und so sehen es auch wir. Daher ist aus unserer Sicht die Datenlage so, dass ich aus der Tafamidis-Subgruppe keine Aussagen zum Zusatznutzen von Vutrisiran ableiten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Bäumer vom pU hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam):** Wir haben hier eine zweifache Verzerrung, einmal bezüglich der Länder, wo nach und nach Tafamidis zugelassen war, dann die Zeit, die verschiedenen Zeiträume, wann Tafamidis begonnen wurde, vor der Studie schon im Vergleich zur Monotherapie, die 60 Prozent der Patienten ausmachte, und wir haben den Fakt, dass die Studie dafür nicht gepowert war und nur 40 Prozent in der Gesamtpopulation Tafamidis bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön – Frau Hager, Sie haben Nachfragebedarf?

**Frau Hager:** Ja. Diese Ausführungen finden sich schon in Ihrem Dossier und Ihrer schriftlichen Stellungnahme. Meine Frage ging eher auf die tatsächlichen Effekte, die auch im EPAR diskutiert werden. Vielleicht könnten Sie dazu ausführen. Im EPAR heißt es, dass die Effektstärken in dieser Teilpopulation mit der Hintergrundtherapie in der Regel kleiner gewesen sind als in der Teilpopulation der Monotherapie und nominale Signifikanz bzw. klinische Relevanz in den Endpunkten nicht gezeigt werden konnte. Sie haben darauf hingewiesen, dass es methodische Schwächen gibt und diese Daten mit Unsicherheiten behaftet sind. Uns würde trotzdem interessieren, um welche Endpunkte es hier geht und wie da die Unterschiede im Vergleich zur Monotherapie aussehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Auf die einzelnen Endpunkte kann ich jetzt nicht eingehen. Was aber die Aussage angeht, dass die Effekte Tendenzen aufweisen, aber statistisch nicht signifikant sind, das muss man, wie gesagt, vor dem Hintergrund einordnen, dass die Studie für die Auswertung dieser Subgruppe nicht gepowert und konzipiert war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager.

**Frau Hager:** Können Sie vielleicht begründen, warum Sie die Daten jetzt nicht weiter diskutieren können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Im Sinne der Nutzenbewertung können wir nicht weiter diskutieren, weil die Daten aus unserer Sicht methodisch nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen für Vutrisiran abzuleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager noch einmal, danach Herr Kranz und Frau Bickel.

**Frau Hager:** Für die Nutzenbewertung sind die Daten deshalb relevant, weil das eine Therapie ist, die auch in der Versorgung von Relevanz ist. Von daher würden wir diese Daten sehr gerne sehen, und ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir darum bitten, dass sie im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Einige Dinge sind schon gesagt worden. Im deutschen Versorgungskontext stellen sich durch die Zulassung von Vutrisiran verschiedene Fragen. Eine ganz relevante dabei ist, ob Patientinnen und Patienten mit Amyloidose, mit Kardiomyopathie und aktuell bestehender Tafamidis-Therapie zusätzlich Vutrisiran erhalten sollten. Diese Frage kann durch die Teilpopulation mit Tafamidis-Therapie zur Baseline der Studie HELIOS-B adressiert werden. Dass das eine hochrelevante Fragestellung ist, zeigt sich auch daran, dass Sie als pU selbst zwei Publikationen finanziert haben, in denen genau diese Teilpopulation untersucht wird. Selbst im Beratungsgespräch mit dem G-BA 2024 argumentieren Sie, dass diese Teilpopulation für die Nutzenbewertung geeignet ist. Die klinischen Stellungnehmer haben dem auch zugestimmt, und wir sehen das ganz genauso. Das sind relevante Daten für die Nutzenbewertung.

Sie legen diese Daten nun weder im Dossier noch in der Stellungnahme vor. Dieser Sinneswandel für das deutsche Nutzenbewertungsverfahren, was die Relevanz der Daten angeht, ist für uns absolut nicht nachvollziehbar, insbesondere, weil Sie keinerlei Argumente vorbringen, die nicht auch gegen eine Publikation dieser Daten gesprochen hätten oder zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nicht bereits absehbar gewesen wären. Zudem widerspricht Ihr Vorgehen Ihrer eigenen Policy und Clinical Trial Transparency. Klären Sie uns doch bitte auf, wie dieser Sinneswandel zu erklären ist und warum Sie die Daten nicht wie in unserer Nutzenbewertung gefordert im Stellungnahmeverfahren vorgelegt haben. Ich möchte auch betonen, dass wir diese Daten sehen möchten und darum bitten, diese im Nachgang zur Anhörung nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. – Herr Bäumer, bitte.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam):** Sie haben eben die Publikation erwähnt. Daran ist zu sehen, dass die Daten, die dort vorhanden sind, nicht signifikant sind. Man kann einen Trend ablesen, mehr aber auch nicht. Dann ist es so, dass auch in den Patientencharakteristika zu den Einschlusskriterien ein Ungleichgewicht zu sehen ist, weil die Patienten länger vortherapiert waren – im Gegensatz zu den Patienten, die Vutrisiran in der Monotherapie, das sind 60 Prozent der Patienten, die vorher keine Therapie bekommen haben, und von da aus ergibt sich ein ganz anderer Startpunkt. Die Monotherapie-Patienten und die Patienten, die länger mit Tafamidis vortherapiert sind, das sind ganz andere Voraussetzungen. Von daher macht es tatsächlich keinen Sinn, diese Daten vorzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kranz, möchten Sie das kommentieren?

**Herr Dr. Kranz:** Ich glaube, ich brauche das nicht weiter zu kommentieren. Wir kommen an dieser Stelle nicht weiter. Ich hätte noch einige andere Fragen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Ein anderer relevanter Vergleich ist der Vergleich von Vutrisiran mit Tafamidis jeweils als Monotherapie. Diese Frage kann die Studie HELIOS-B nicht beantworten, da 60 Prozent der Patienten statt Tafamidis nur Placebo erhalten haben. Wenn man schaut, wann die Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie zu Tafamidis publiziert wurden, sieht man, dass das bereits im August 2018 passiert ist, und den ersten Patienten für die Studie HELIOS-B haben sie Ende 2019 rekrutiert. Zu diesem Zeitpunkt, also zum Startzeitpunkt der Studie HELIOS-B, hatte die FDA Tafamidis in dieser Indikation bereits zugelassen. 60 Prozent der Patienten im Vergleichsarm der Studie HELIOS-B haben also eine Scheinbehandlung erhalten, obwohl es mit Tafamidis eine zugelassene Therapie mit nachgewiesenem Überlebensvorteil zum Startzeitpunkt der Studie gab. Wie rechtfertigen Sie vor diesem Hintergrund die Wahl von Placebo als Komparator im Vergleichsarm?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Becker, bitte.

**Frau Dr. Becker (Alnylam):** Herr Kranz, ich möchte die Gelegenheit nutzen und auf das eingehen, was Sie vorhergesagt haben. Sie haben angeführt, dass wir da einen Sinneswandel hatten und sich dabei auch auf die Beratung mit dem G-BA bezogen, die wir als Firma durchgeführt haben. Wichtig ist zu wissen, wir sind zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs sehr offen und explorativ herangegangen, und uns hat interessiert, wie der G-BA dieses Studiendesign und die Umsetzung der zVT sieht. Zu diesem Zeitpunkt lagen uns allerdings nicht die Daten vor, die ich Ihnen eben kurz angerissen habe. Wir wussten also zu diesem Zeitpunkt nicht, wie lange die Patienten auf Therapie waren, wie unterschiedlich lange die Patienten auf Therapie waren und konnten daher zu dem Zeitpunkt noch nicht abschätzen, welcher Selektions-Bias sich daraus ergeben würde. Das sei vielleicht noch einmal dazu gesagt.

Jetzt zum Studiendesign von HELIOS-B: Das Studiendesign war so aufgesetzt, dass Patienten, die zu Studienbeginn bereits auf einer Tafamidis-Behandlung waren, diese selbstverständlich als Hintergrundtherapie fortführen durften, und die Studienärzte hatten zudem die Möglichkeit, Patienten im Laufe der Studie auf Tafamidis zu bringen, sobald Tafamidis in den verschiedenen Ländern verfügbar war. Das ist vor dem Hintergrund der placebokontrollierten Studie sicherlich aus ethischen Erwägungsgründen wichtig, um so eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Zudem muss man wissen, dass der Placeboarm kein reiner Placeboarm war. Die klinischen Experten haben eingangs schon angedeutet, die Patienten hatten zu Studienbeginn beispielsweise zu 80 Prozent Diuretika. Auch SGLT-2-Inhibitoren konnten im Laufe der Studie hinzugegeben werden, um die Patienten vor dem Hintergrund des verblindeten randomisierten Studiendesigns optimal versorgen zu können

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Sie sprechen über Ethik. Jetzt haben Sie aber auch Patienten zum Beispiel in Litauen und Lettland eingeschlossen. Gemessen an der Recherche von Investigative Europe war Tafamidis dort auch im Jahr 2024 nicht verfügbar. Diese Patienten hatten in Ihrer Studie also keine Chance, die bestmögliche Therapie zu erhalten, weil Sie diese Therapie den Patienten nicht zur Verfügung gestellt haben. Ich habe vor der Anhörung noch einmal auf ihre laufenden Studien geschaut. Unter anderem läuft gerade die große Phase-III-Studie TRITON-CM zu einem neuen Wirkstoff an. Das ist ebenfalls eine Studie bei Patienten mit Amyloidose und Kardiomyopathie, und in dieser Studie randomisieren Sie die Patienten wieder auf Placebo, obwohl es mittlerweile drei zugelassene Medikamente in dieser Indikation gibt. Das heißt, auch in dieser Studie wird eine relevante klinische Fragestellung für das neue Präparat absehbar nicht beantwortet, da Sie wieder keinen Head-to-Head-Vergleich untersuchen. Diese Studie setzt Patienten erneut einer Scheinbehandlung aus, obwohl es mehrere Therapiealternativen gibt, die Sie Ihren Studienpatienten auch im Jahr 2025 nicht zur Verfügung stellen. Ich halte das für höchst fragwürdig.

Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Patientenzahlen kritisiert, die der pU vorgelegt hat. Auch im Orphan Maintenance Assessment hat sich unter anderem Deutschland dagegen ausgesprochen, die Amyloidose mit Kardiomyopathie überhaupt noch als Orphan-Erkrankung anzuerkennen, da die Prävalenz potenziell oberhalb von 5 pro 10.000 liegt. Es gibt, glaube ich, auch einige Publikationen dazu. Vielleicht können Sie aber ausführen, von welchen Patientenzahlen Sie aktuell ausgehen und wie sich das in den letzten Jahren verändert hat bzw. in den nächsten Jahren verändern wird und ob Sie dazu potenziell auch Literatur referenzieren können. Das wäre für uns sehr hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. – Herr Bäumer vom pU hat sich zuerst gemeldet. Danach kommen Herr Yilmaz und Frau Morbach.

**Herr Dr. Bäumer (Alnylam):** Das Studiendesign wurde damals mit der FDA und der EMA so abgestimmt. Es ist so, dass zu jedem Zeitpunkt der Studie die Investigator verblindet waren. Aber es war auch möglich, bei einer Zulassung von Tafamidis in dem jeweiligen Land diese

Medikation zu geben. Den Zulassungsstatus von Tafamidis in den einzelnen Ländern konnten wir nicht beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Yilmaz und Frau Morbach zu den Patientenzahlen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Wir haben das in unserer Stellungnahme erläutert. Die Zahlen, die im Dossier genannt sind, sind in dem Bereich wie damals schon in dem Tafamidis- bzw. dem Acoramidis-Dossier. Da scheint sich jetzt von der Einschätzung der Pharmaindustrie her nichts geändert zu haben. Wir haben einmal ganz nüchtern betrachtet, wie viele ATTR-Patienten aktuell die großen universitären Zentren betreuen. Dabei müssen wir unterstreichen, dass wir mittlerweile in den meisten Zentren mehr als 90 Prozent Wildtyp-ATTR-Patienten haben und nicht mehr wie früher primär die hereditären Formen. Bei den Wildtyp-ATTR-Patienten ist es nun einmal so, dass wir in den letzten Jahren einen nicht linearen, sondern eine fast schon exponentielle Zunahme der Zahlen in diesen großen Zentren beobachten. Das kann sehr unterschiedliche Gründe haben. Wir sind etwas aufmerksamer geworden. Viele Zuweiser suchen gezielt diese universitären Zentren auf etc. Nichtsdestotrotz, wenn man alleine die Zahlen der betreuten Patienten dieser großen Zentren zusammenzählt, dann kommt man doch auf eine höhere Zahl als im Dossier angegeben. Das haben wir entsprechend verdeutlicht.

Zu Ihrer Frage, ob es belastbare Zahlen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz gibt: Mir sind keine belastbaren Zahlen bekannt. Es gibt entsprechende Arbeiten, die Abschätzungen auch für Deutschland ergeben haben. 2023 hat der Kollege Roman Pfister aus Köln eine entsprechende Auswertung gemacht. Die Publikation können wir Ihnen gerne nachreichen. Ich weiß aber auch nicht, ob solche Arbeiten die richtigen Zahlen widerspiegeln. Ich bezweifle das eher. Ich kann vielleicht in Aussicht stellen, dass wir momentan dabei sind, ein Amyloidose-Register auf die Beine zu stellen und dann hoffentlich in den kommenden ein, zwei Jahren zumindest für Deutschland etwas umfassendere und belastbarere Zahlen haben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Yilmaz. – Frau Morbach, möchten Sie ergänzen?

**Frau PD Dr. Morbach (DGK):** Nein, ich denke, Herr Yilmaz hat das sehr umfassend beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Morbach. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Kranz:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir wissen es nicht genau. Okay. Jetzt habe ich Frau Bickel, Frau Teupen, Frau Hager. Frau Bickel bitte, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Sie sagten gerade, Herr Dr. Yilmaz, dass das exponentiell zunimmt. Ist die Diagnose einfach besser geworden, oder wie erklären Sie sich das? Das wäre die erste Frage. Das hat mich gerade etwas aufhorchen lassen. Das Zweite ist. Wie gehen Sie in der Klinik vor? Sie haben jetzt Vutrisiran, Sie haben Tafamidis. Was machen Sie als erstes? Wann kombinieren Sie? Es wäre ganz toll, wenn Sie uns dazu noch Auskunft geben könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Yilmaz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Das sind wichtige Punkte, und ich glaube, die Kollegin hat schon den entscheidenden Faktor angesprochen. Wir sind zum einen sensibilisierter für diese Erkrankungen. Zum zweiten sind unsere diagnostischen Möglichkeiten besser und werden besser ausgenutzt. Das heißt, der Verdacht auf das Vorliegen einer Herzamyloidose wird frühzeitiger und häufiger geäußert. Gleichzeitig können wir die Amyloidose mittlerweile diagnostisch mit unseren Möglichkeiten wie der Kernspintomographie, der Knochenszintigraphie, aber auch neuere PET-Verfahren entsprechend genauer, früher

diagnostizieren und von anderen Erkrankungen abgrenzen. Das hat sicherlich dazu geführt, dass in den letzten Jahren die Zahl der Diagnosen massiv zugenommen hat. Vor allem im Bereich dieser Wildtyp-ATTR-Amyloidosen spielt die Entwicklung unserer Bevölkerung, was das Durchschnittsalter und den höheren Anteil von älteren Personen angeht, sicherlich auch eine Rolle.

Das ist eine schwierige Frage und eine Frage, die auch in vielen kardiologischen Kreisen und Veranstaltungen immer kontrovers diskutiert wird. Wie sollte man als Kliniker vorgehen? Welches Medikament für welchen Patienten wann einsetzen? Wie lange einsetzen usw.? Das sind die Fragen, die uns bewegen. Wir versuchen, uns ein wenig an den Zulassungsstudien zu orientieren, haben dann aber genau diese Schwierigkeiten, die bisher erörtert worden sind. Es gibt keine direkten Head-to-Head-Vergleiche. Es gibt immer nur indirekte Vergleiche der bisherigen Zulassungsstudien. Man kann schauen, dass man für seinen oder für den jeweiligen individuellen Patienten einmal schaut, welche Zulassungsstudie diesen Patienten etwas besser erfasst. Hat der Patient, sagen wir einmal, ein klinisches NYHA-Stadium 3? Passt er dann vielleicht doch besser in die HELIOS-B-Studie? Oder hat der Patient eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz? Wir wollen, dass der Patient in puncto Niereninsuffizienz nicht noch schlechter wird und dass wir das Medikament weiter geben können. Auch dann würde er eher in die HELIOS-B-Studie bzw. zum Vutrisiran, aber auch zum Acoramidis Event passen. Eine eindeutige Antwort zu einem einzelnen Patienten, dass man eine bestimmte Substanz verabreichen muss, legen uns die Daten nicht nahe. Insofern hat man momentan als Kliniker vielleicht auch die glückliche Situation, dass man eine Auswahlmöglichkeit hat.

Vielleicht in dem Zusammenhang ein letzter Satz von mir, weil Herr Kranz das angesprochen hat: Natürlich wäre dieser Vergleich Kombinationstherapie Vutrisiran und Tafamidis versus nur Vutrisiran für uns als Kliniker wichtig, um diesen additiven Effekt zu sehen. Aber es ist, glaube ich, für die Kliniker auch wichtig, dass man eine nicht-orale, eine subkutane Substanz zur Verfügung hat. Ich glaube, das darf man an der Stelle nicht unterschätzen. Vor allem für Personen wie mich, die keine Tabletten schlucken können und sich dabei extrem schwer tun, ist es, glaube ich, sehr wichtig, dass man auch eine subkutane Injektionsmöglichkeit einer Substanz hat, für die in der Gesamtschau sehr gute Daten verfügbar sind. – Das als Nebenbemerkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Yilmaz. – Frau Morbach, Ergänzungen?

**Frau PD Dr. Morbach (DGK):** Auch das hat Ali wieder sehr ausführlich ausgeführt. Es stimmt, dass wir auf individueller Ebene versuchen müssen, für die Patienten die jeweils optimale oder beste Substanz zu finden. Wie gesagt, die Applikationsform usw. spielt durchaus eine Rolle. Auch die extrakardialen Manifestationen, gastrointestinale Manifestationen oder, wie er gesagt hat, wenn die Nierenfunktion schon so weit eingeschränkt ist, dass man dann eher auf Stabilisatoren geht, das muss im Moment im individuellen Fall entschieden werden. Vielleicht noch aus Klinikersicht: Die Kombination der beiden Substanzen hatten wir, ehrlich gesagt, aktuell aufgrund der Hochpreisigkeit nicht so erwartet. Für uns war es eher so, dass man eigentlich überlegt, welche der Einzelsubstanzen man den Patienten gibt. Aber natürlich ist es schön, dazu weitere Daten zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Morbach. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Sie haben jetzt gesagt, wegen der Hochpreisigkeit. Ist es derzeit eher so, dass Sie die Kombinationen noch nicht einsetzen? Oder gibt es Patienten, wo Sie sagen, die sind unter einer bestimmten Behandlung progredient, und dann würden Sie auch Add-on-Therapien geben?

**Frau PD Dr. Morbach (DGK):** Im Moment würden wir eher diskutieren, die Substanz oder auch Substanzklasse zu wechseln, um zu sehen, ob das dann anders anspricht. Die Kombination,

wie gesagt, haben zumindest wir an unserem Zentrum nicht erwogen. Ich weiß nicht, Ali, wie das bei Euch ist.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Dem kann ich nur zustimmen. Ich glaube, wir können das auch für andere Zentren in der Form erwähnen. Es wird kaum ein Zentrum geben, das in irgendeiner Form in relevanter Zahl eine Kombinationstherapie eingesetzt haben wird. Das sind bisher Monotherapien. Wenn die bisherige Therapie nicht anspricht, versuchen wir in der Regel, die Therapie zu ändern und dabei die Wirkung des Präparats zu berücksichtigen und den Wirkmechanismus zu ändern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Darf ich noch eine kurze Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Frau Bickel:** Sie sagten Tafamidis, Acoramidis, Vutrisiran. Würden Sie bei Tafamidis auf Vutrisiran wechseln oder würden Sie auch Acoramidis noch einmal ausprobieren?

**Frau PD Dr. Morbach (DGK):** Das ist eine schwierige Frage. Das hängt jetzt wieder individuell ab, aber vermutlich würden wir einen Mode-of-Action-Wechsel durchführen und dann auf Vutrisiran wechseln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Yilmaz, Sie nicken.

**Herr Prof. Dr. Yilmaz (DGK):** Ja, genauso ist es. Zumindest in Münster sind wir da relativ konsequent. Wenn ein Patient mit einem TTR-Stabilisator eindeutig eine Progression aufweist, dann wechseln wir die Substanzklasse und gehen auf einen Gen-Silencer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hager hat ihre Wortmeldung zurückgezogen. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Noch eine kurze Frage zu den Warnhinweisen an den pharmazeutischen Unternehmer und die Gefahr der okulären Symptome. Vielleicht noch kurz an die Versorger: Ist das mit der Vitamin-A-Gabe in der Versorgung unproblematisch?

**PD Dr. Morbach (DGK):** Ja, das ist sehr unproblematisch. Die Patienten bekommen das unproblematisch und nehmen es auch regelmäßig ein. Es gibt keine Signale, dass es da zu irgendwelchen okulären Nebenwirkungen oder Vitamin-A-Mangelercheinungen kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bäumer hat zurückgezogen. Alles klar. Gibt es weitere Fragen. – Herr Kranz, bitte schön.

**Herr Dr. Kranz:** Vielleicht noch eine kurze Anmerkung zur Kombinationstherapie: Der Preis ist das eine, und ich denke, über Preise könnten wir lange diskutieren. Aber hier in der Nutzenbewertung geht es zunächst einmal darum, ob es einen klinischen Nutzen gibt, wenn man diese beiden Substanzen kombinieren würde, und das würden wir gerne untersuchen. Dafür gibt es Daten in der Studie HELIOS-B. Die mögen gewisse Limitationen aufweisen, aber die in diesem Verfahren überhaupt nicht vorzulegen und nicht durch uns bewerten zu lassen, das geht aus unserer Sicht gar nicht. Ob es hier einen Zusatznutzen gibt oder nicht, sollte im Rahmen dieses Verfahrens geklärt werden. Die Preisbildung ist dann der nächste Schritt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. Okay. Das war jetzt noch einmal ein Appell oder eine Bitte, die Daten vorzulegen. Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr. Ich vermute, Herr Bertrand, Sie machen den Abschluss.

**Herr Bertrand (Alnylam):** Sehr gerne. Zuerst vielleicht zu den Subgruppen: Wir hatten prädefinierte Subgruppen, die wir veröffentlicht haben, und wir haben konsistente Ergebnisse. Vielleicht ist es nützlich, das wieder zu erwähnen in allen Subgruppen für den

primären Endpunkt. Aber zum Schluss vielen Dank, Herr Professor Hecken. Herzlichen Dank an alle Anwesenden für die Beiträge.

Die Diskussion, wurde durch die Einschätzungen der Experten Herr Professor Yilmaz und Frau PD Dr. Morbach ergänzt. Wir haben gehört, dass die Ergebnisse der Monotherapie langfristig teilweise sogar besser als in der Gesamtpopulation waren und dass es sehr wichtig ist, neue Therapieoptionen für Patienten mit Nierenproblemen zum Beispiel oder Schluckbeschwerden zu haben. Von Frau Dr. Morbach haben wir gehört, dass die multisystemischen Manifestationen der Krankheit wichtig sind. Extrakardiale, gastrointestinale Manifestationen sind wichtig für die Patienten und für die optimale Therapieauswahl zu betrachten. Wir haben auch gehört, dass die Kombinationstherapie in dieser Form nicht erwartet war.

Zum Schluss möchte ich sagen, dass diese Stimmen verdeutlichen, was wir am Anfang gesagt haben. Vutrisiran eröffnet neue Perspektiven für die Patienten und hat das Potenzial, sich als Erstlinientherapie und zukünftiger Therapiestandard zu etablieren.

Abschließend möchte ich die medizinischen Vorzüge von Vutrisiran für diese seltene und schwerwiegende Erkrankung hervorheben. Vutrisiran ist das einzige für die ATTR-CM zugelassene Arzneimittel, das einen raschen und tiefgreifenden Knock-down des Transthyretin erzielt. Damit adressiert es die Krankheitsursache direkt und zeigt schnelle, konsistente, klinisch bedeutsame Effekte. Die vorgestellten Daten sind nicht nur statistisch relevant, sondern verändern den Alltag der Patienten durch weniger Krankenhausaufenthalte, eine verbesserte Leistungsfähigkeit und eine deutliche Reduktion der Mortalität bei gleichbleibender Lebensqualität. Mit dem guten Sicherheitsprofil und nur vier subkutanen Injektionen pro Jahr bietet Vutrisiran eine patientenfreundliche Therapieoption. Mit Vutrisiran startet, denken wir, eine neue Ära in der Behandlung der ATTR-CM. Wir haben jetzt einen Wirkstoff, der nicht nur das Leben verlängert, sondern den Patienten ihren Alltag zurückgibt. – Ich danke Ihnen herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und Ihre sorgfältige Prüfung im Rahmen dieser Bewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Bertrand. Herzlichen Dank auch an Frau Morbach und Herrn Yilmaz als klinische Experten. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 10:49 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-109 Vutrisiran**

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

**Vutrisiran**

**zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)**

**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

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:  
- Tafamidis (Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze; Beschluss vom 20.05.2021)  
- Tafamidis (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 20.08.2020) (*Beschluss aufgehoben*)

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

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vutrisiran	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel®	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). <i>[Stand FI Vyndaqel 61 mg Weichkapsel: 12/2021]</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2024-B-109 (Vutrisiran)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. Juni 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen.....	21
Anhang.....	22

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	Atrial fibrillation
AL-CA	Light chain immunoglobulin cardiac amyloidosis
ARBs	Angiotensin-receptor blocker
ARNI	Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
AWMF Fachgesellschaften	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CA	Cardiac amyloidosis (or amyloid cardiomyopathy)
CCB	Calcium channel blocker
CRT	Cardiac resynchronization therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ESC	European Society of Cardiology
FAP	familial amyloid polyneuropathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDMT	Guideline-directed medical therapy
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
hATTR Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HF	Heart failure
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mBMI	modified body mass index
MD	mean difference
MRA	Mineralcorticoid receptor antagonist
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score–Lower Limbs
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TQOL	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy total quality of life
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin
TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy
WHO	World Health Organization
wtATTR	Wildtyp Transthyretin-Amyloidose
wtTTR-CA	Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis

## 1 Indikation

Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

*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 *hereditäre Transthyretin-Amyloidose* 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 06.01.2023 durchgeführt, die folgende am 06.05.2024. 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 449 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Sukiana M et al., 2024 [6].

Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and metaanalysis

#### Fragestellung

The rationale of this study is to highlight the efficacy of the drug tafamidis, which subsequently halts the disease progression and deposition of misfolded transthyretin protein in the myocardium.

#### Methodik

##### Population:

- Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM)

##### Intervention:

- tafamidis 80 mg

##### Komparator:

- placebo; placebo to tafamidis 20 mg

##### Endpunkte:

- Cardiovascular mortality, cardiovascular mortality due to heart failure, all-cause mortality

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, ScienceDirect, Clinical trials.gov; 2 June 2022, till 10 June 2022

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- ROB 2.0

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 Studies (n=876)
- Davon 2 RCT: ATTR-ACT (n=441), ATTR-ACT LTE (n =353)

Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al.: Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022 Jan;15(1):e008193.

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.: Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018, 379:1007-16.

Charakteristika der Population/Studien:

- ATTR-ACT: Participants received Tafamidis 80 mg, Tafamidis 20 mg, or matching placebo once daily assigned in the ratio of 2:1:2
- The ATTR-LTE is a long extension study that enrolled patients after completing the ATTR-ACT trial. Patients on placebo in the ATTR-ACT trial had been assigned to tafamidis 20 mg, which we included in our study as the control group, in comparison to the continuous tafamidis group.

Qualität der Studien:

- Overall, both RCTs ATTR-ACT and ATTR-ACT LTE were considered low risk for any publication bias for randomization quality, procedure, and analysis.

Studienergebnisse:

- Cardiovascular mortality (1 RCT: ATTR-ACT): nicht-signifikanter Unterschied

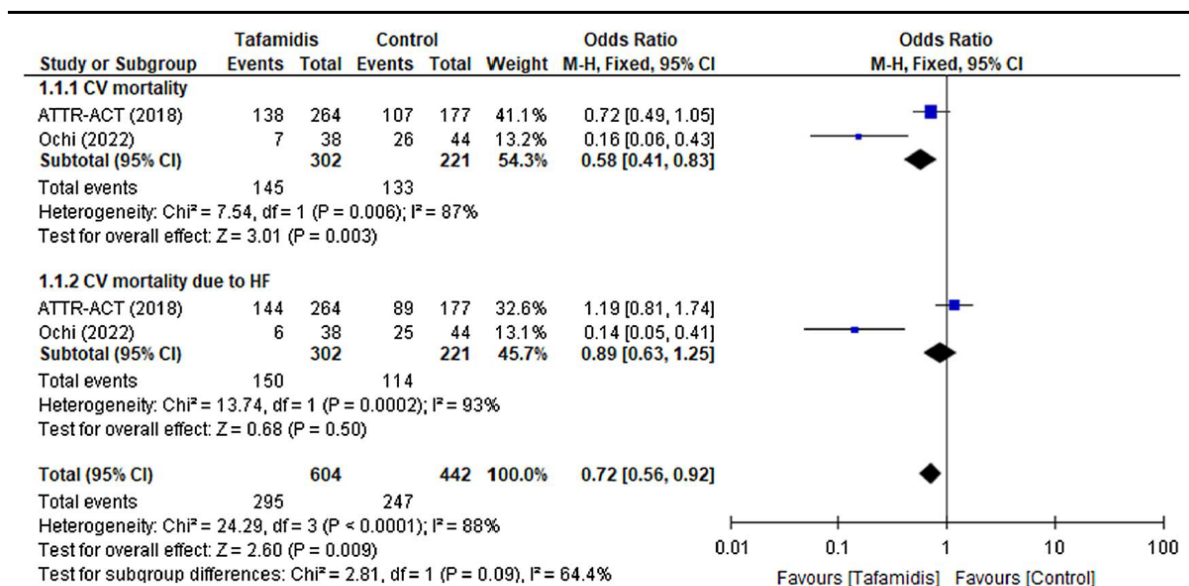


Figure 1. (1.1) Cardiovascular (CV) mortality amongst patients with ATTR-CM taking Tafamidis vs. Control intervention. (1.2) Subgroup CV mortality due to heart failure. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

- All-cause mortality (2 RCTs: ATTR-ACT und ATTR-ACT LTE): A marked decrement was seen in all-cause of mortality when tafamidis was given in fixed doses of 80 and 20 mg in the ATTR-ACT trial and continuing 80 mg tafamidis in ATTR-ACT LTE trial (OR 0.52; 95% CI: [0.39–0.70], P ≤ 0.0001, I<sup>2</sup> = 0%; Fig. 2.1)

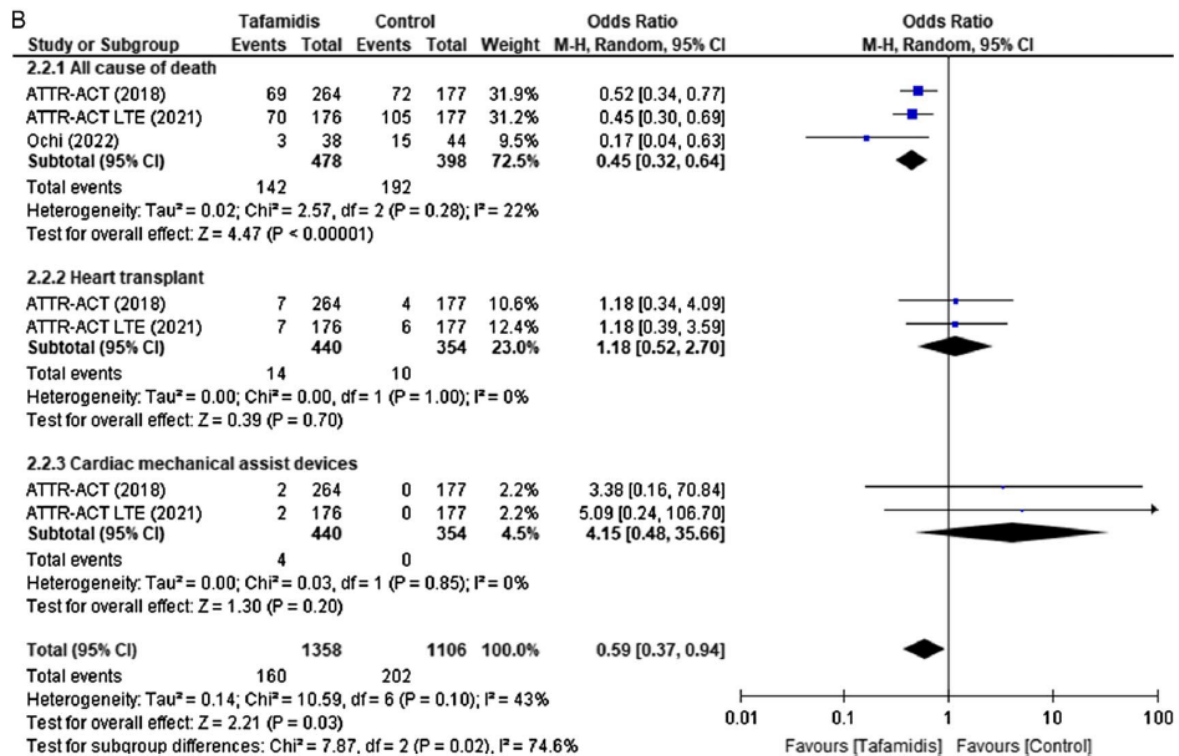


Figure 2. (2.1) All causes of mortality in patients with ATTR-CM taking Tafamidis vs. Control intervention. (2.2) Subgroup analysis of mortality. (2.2.1) All causes of death, (2.2.2) heart transplant, and (2.2.3) cardiac assist devices. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

- Subgruppenanalysen ATTRwt und ATTRvt:
  - patients with ATTRwt revealed abatement in all-cause of mortality (HR 0.65; 95% CI: [0.50–0.85], P=0.001, I<sup>2</sup>= 0%; Fig. 3.1.1)
  - patients with ATTRvt also gave the same outcome (HR 0.63; 95% CI: [0.43–0.92], P= 0.02, I<sup>2</sup>= 0%; Fig. 3.1.2).
  - In both the variants of ATTR, tafamidis manifested reduction in all-cause of mortality with total effect estimate (HR 0.64; 95% CI: [0.52–0.80], P≤0.0001, I<sup>2</sup>= 0%; Fig. 3).

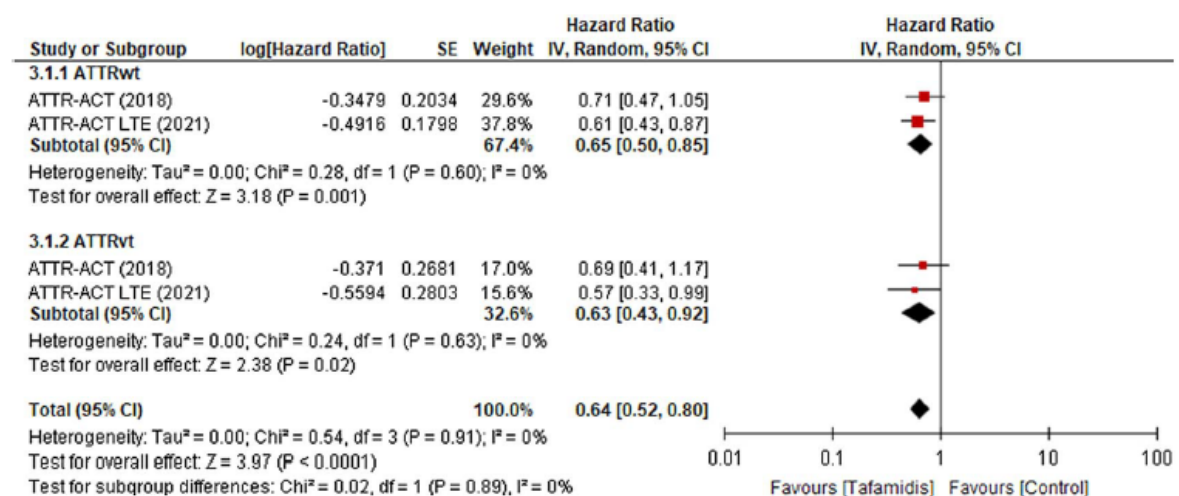


Figure 3. All causes of mortality in the two most common variants of ATTR-CM, ATTRwt, and ATTRvt. ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

- Patients with the two most common variants of ATTR, that is, ATTRwt and ATTRvt, evinced great reduction in all-cause of mortality when administered with tafamidis. This suggests that tafamidis is a safe and efficient drug to use in patients with ATTR-CM and can possess the potential to be a milestone in enhancing the conservative management of the patients
- Safety: the type of adverse effects seen with tafamidis is similar to the control groups. Discontinuation of the drug leading to adverse effects is less common in patients who received tafamidis than in those who were in the control group, and dose reductions are uncommon and occur more often in the control group.

### *Kommentare zum Review*

- Es wurden nur die Ergebnisse der RCTs dargestellt.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
  - o Singh BM et al., 2021 [5]
  - o Marques N et al., 2020 [3]

## 3.3 Leitlinien

---

### Heidenreich PA et al., 2022 [2].

2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

Areas of focus include: Specific management strategies, including: Cardiac amyloidosis.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

Update of the 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 Guideline for the Management of Heart Failure

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Review und Approval dokumentiert; Peer Review im Methodendokument beschrieben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: „new data will be reviewed on an ongoing basis by the writing committee and staff.“

#### Recherche/Suchzeitraum:

- May 2020 to December 2020 in MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other relevant databases. Additional relevant clinical trials and research studies, published through September 2021, were also considered.

#### LoE/GoR

- American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019 siehe Anhang)

### 7.8.2. Treatment of Cardiac Amyloidosis

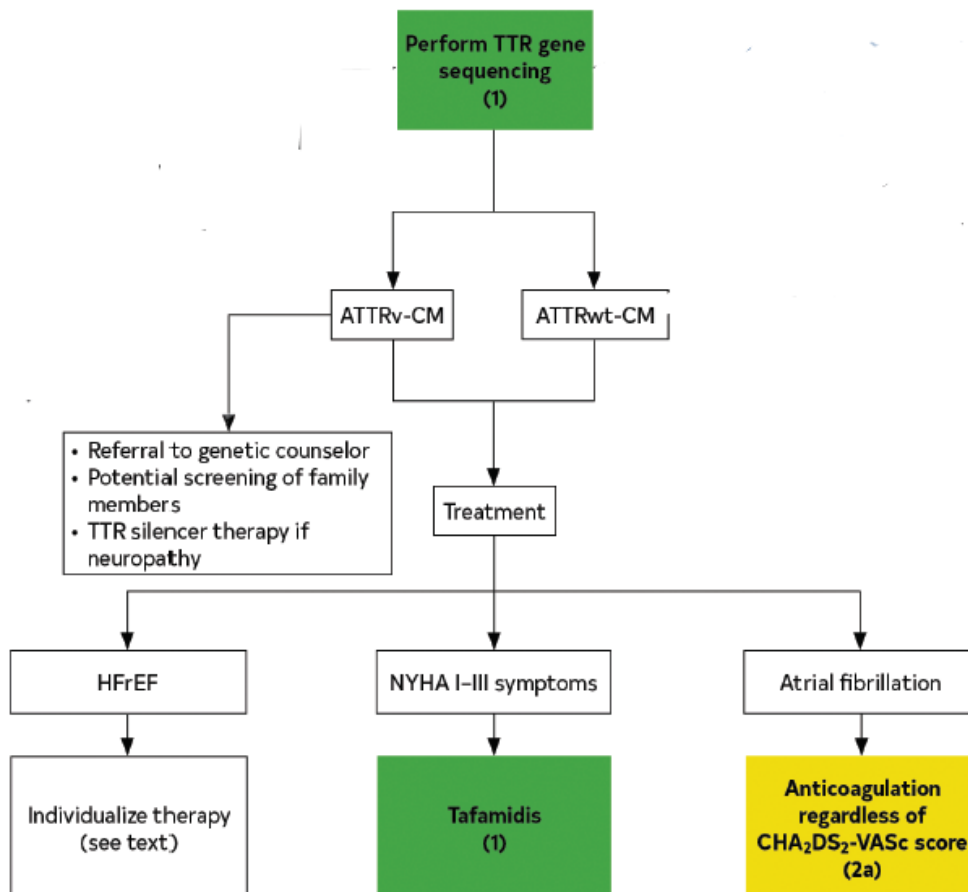


Figure: Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Algorithm. Colors correspond to COR in Table 2. AF indicates atrial fibrillation; AL-CM, amyloid cardiomyopathy; ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; ATTRv, variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (TIA), vascular disease, age 65 to 74 years, sex category; ECG, electrocardiogram; H/CL, heart to contralateral chest; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; IFE, immunofixation electrophoresis; MRI, magnetic resonance imaging; NYHA, New York Heart Association; PYP, pyrophosphate; Tc, technetium; and TTR, transthyretin.

Recommendations for Treatment of Cardiac Amyloidosis Referenced studies that support the recommendations are summarized in the Online Data Supplements.		
COR	LOE	Recommendations
1	B-R	1. In select patients with wild-type or variant transthyretin cardiac amyloidosis and NYHA class I to III HF symptoms, transthyretin tetramer stabilizer therapy (tafamidis) is indicated to reduce cardiovascular morbidity and mortality. <sup>1</sup>
Value Statement: Low Value (B-NR)		2. At 2020 list prices, tafamidis provides low economic value (>\$180 000 per QALY gained) in patients with HF with wild-type or variant transthyretin cardiac amyloidosis. <sup>2</sup>
2a	C-LD	3. In patients with cardiac amyloidosis and AF, anticoagulation is reasonable to reduce the risk of stroke regardless of the CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack [TIA], vascular disease, age 65 to 74 years, sex category) score. <sup>3,4</sup>

#### Synopsis

For patients with ATTR-CM and EF ≤40%, GDMT may be poorly tolerated. The vasodilating effects of ARNi, ACEi, and ARB may exacerbate hypotension, especially with amyloid-associated autonomic dysfunction. Beta blockers may worsen HF symptoms as patients with ATTR-CM rely on heart rate response to maintain cardiac output. The benefit of ICDs in ATTR-CM has not been studied in randomized trials, and a case-control study showed unclear benefit.<sup>5</sup> CRT has not been studied in ATTR-CM with HF rEF. Disease-modifying therapies include TTR silencers (disrupt hepatic synthesis via mRNA inhibition/degradation: inotersen and patisiran), TTR stabilizers (prevent misfolding/deposition: diflunisal and tafamidis), and TTR disruptors (target tissue clearance: doxycycline, tauroursodeoxycholic acid [TUDCA], and epigallocatechin-3-gallate [EGCG] in green tea). Light chain cardiac amyloidosis is managed by hematology/oncology specialists and beyond the scope of cardiologists, but diagnosis is often made by cardiologists when cardiac amyloid becomes manifest (Figure 13). AL amyloidosis is treatable, and patients with AL amyloidosis with cardiac involvement should promptly be referred to hematology-oncology for timely treatment. Inotersen and patisiran are associated with slower progression of amyloidosis-related polyneuropathy in ATTRv-CM.<sup>6,7</sup> There are ongoing trials of the impact of inotersen and patisiran and newer generation mRNA inhibitors-degraders on cardiovascular morbidity or mortality. There is limited benefit of diflunisal,<sup>8</sup> doxycycline plus TUDCA,<sup>9,10</sup> and EGCG,<sup>11</sup> on surrogate endpoints such as LV mass, but the impact of these agents on cardiovascular morbidity and mortality has not been assessed. Evaluation and management of autonomic dysfunction, volume status, and arrhythmia are important.

1. Tafamidis is currently the only therapy to improve cardiovascular outcomes in ATTR-CM.<sup>1</sup> Tafamidis binds the thyroxine-binding site of TTR. In the ATTR-ACT (Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy) clinical trial, a randomized trial of patients with ATTRwt-CM or ATTRv-CM and NYHA class I to III symptoms, tafamidis had lower all-cause mortality (29.5% versus 42.9%) and lower cardiovascular-related hospitalization (0.48 versus 0.70 per year) after 30 months.<sup>1</sup> There was a higher rate of cardiovascular-related hospitalizations in patients with NYHA class III HF, potentially attributable to longer survival during a more severe period of disease. Given that tafamidis prevents but does not reverse amyloid deposition, tafamidis is expected to have greater benefit when administered early in the disease course. As the survival curves separate after 18 months, patients for whom noncardiac disease is not expected to limit survival should be selected. Benefit has not been observed in patients with class IV symptoms, severe aortic stenosis, or impaired renal function (eGFR <25 mL·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup> body surface area).

3. Intracardiac thrombosis occurs in approximately one-third of patients with cardiac amyloidosis, in some cases in the absence of diagnosed AF<sup>3,4,12</sup> and regardless of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.<sup>13</sup> The use of anticoagulation reduced the risk of intracardiac thrombi in a retrospective study.<sup>4</sup> The choice of direct oral

anticoagulants (DOAC) versus warfarin has not been studied in patients with ATTR, nor has the role of left atrial appendage closure devices. The risk of anticoagulation on bleeding risk in patients with ATTR-CM and AF has not been established. However, although patients with AL amyloidosis may have acquired hemostatic abnormalities, including coagulation factor deficiencies, hyperfibrinolysis, and platelet dysfunction, TTR amyloidosis is not associated with hemostatic defects.

1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.
2. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, et al. Cost-effectiveness of tafamidis therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141:1214–1224.
3. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589–597.
4. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490–2497.
5. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2020;22:1216–1223.
6. 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.
7. 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.
8. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.
9. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:78–79.
10. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(suppl 1):34–36.
11. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319–6325.
12. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116:2420–2426.
13. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2019;5:1473–1474.

---

## McDonagh TA et al., 2021 [4].

*European Society of Cardiology*

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

### Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this ESC Guideline is to help health professionals manage people with heart failure (HF) according to the best available evidence. Fortunately, we now have a wealth of clinical trials to help us select the best management to improve the outcomes for people with HF; for many, it is now both preventable and treatable. This guideline provides practical, evidence-based recommendations.

### Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu (Systematik unklar: „comprehensive review“; Bewertung durchgeführt)

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben: trifft teilweise zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu

Recherche/Suchzeitraum:

- “Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence...”; Update der 2016 publizierten ESC HF Leitlinie

LoE/GoR

**Table 1** Classes of recommendations

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

©ESC 2011

**Table 2** Levels of evidence

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

©ESC 2011

**Recommendations**

Recommendations for treatment of patients with HF and amyloidosis		
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality.	I	B

Hintergrund:

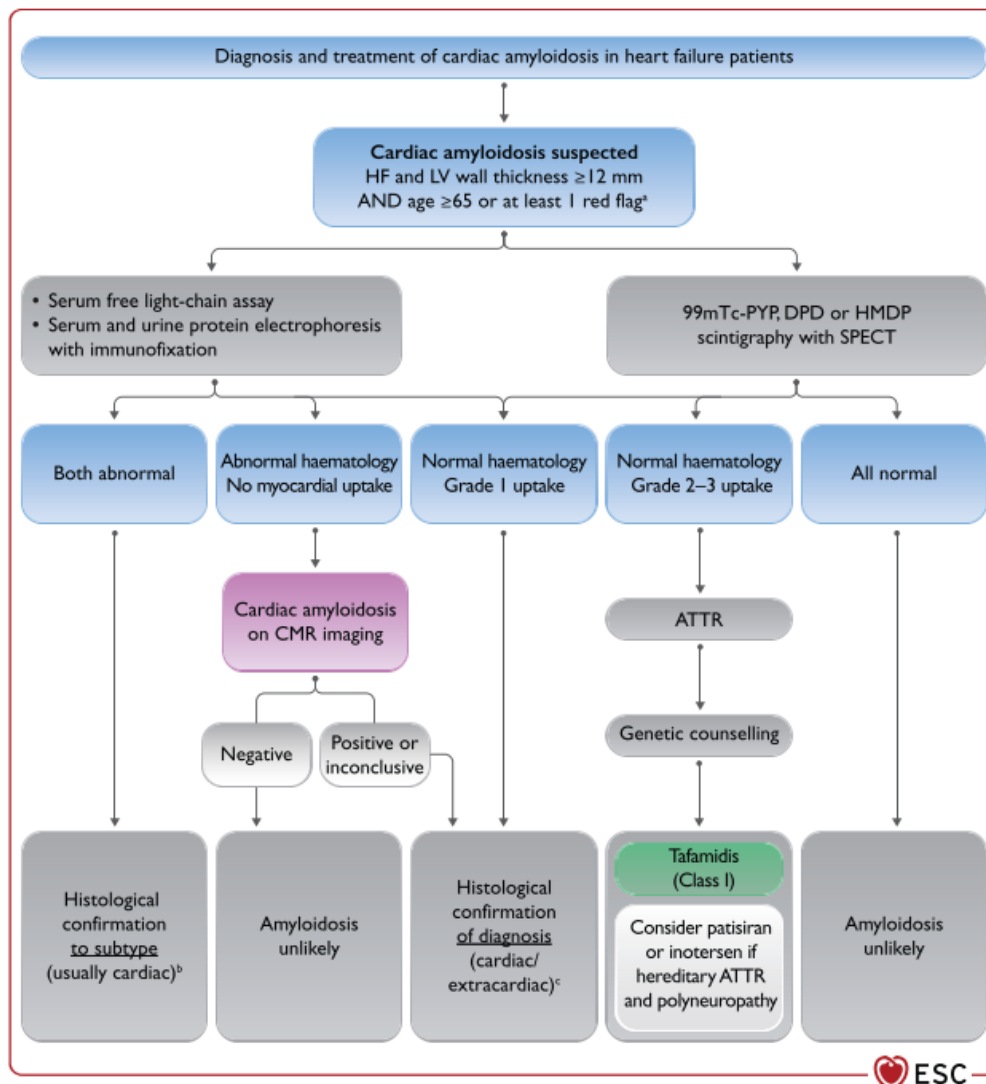
### 14.6.2 Therapy of amyloidosis and heart failure

Maintenance of euvolaemia is central to management but is challenging due to the markedly reduced ventricular capacitance.<sup>977</sup> If HF symptoms are present, a loop diuretic, possibly with an MRA, may be given, but orthostatic hypotension may cause intolerance. Beta-blockers, digitalis, ACE-I, ARBs, or ARNI may not be well tolerated because of hypotension, and their place in CA treatment is unsettled. Their withdrawal must be often considered due to hypotension and/or bradycardia.<sup>973,974</sup> CCB should be avoided as they may cause severe hypotension and fatigue, or form complexes with amyloid.<sup>966</sup>

Amyloid infiltration of the atrial wall leads to atrial myopathy and electromechanical dissociation with high embolic risk. Patients with CA and history of AF should receive anticoagulation. There is no evidence to support anticoagulation for patients in SR, yet.<sup>7,978</sup> Amiodarone is the preferred antiarrhythmic agent.<sup>973</sup>

Therapy of AL-CA is based on treatment of the underlying haematological problem with chemotherapy or autologous stem-cell transplant.

TTR stabilization and reduction of its production are the basis of TTR-CA treatment. Liver and/or cardiac transplantation can be considered only in end-stage disease of familial TTR-CA. Tafamidis reduced all-cause mortality and CV hospitalizations in cardiac or non-cardiac biopsy-proven hereditary and wtTTR-CA, mainly in those patients with NYHA class I and II at baseline. Functional improvement occurred within 6 months, whereas the decrease in mortality took nearly 2 years to occur.<sup>979,980</sup> Intravenous patisiran, a small RNA interfering molecule, or subcutaneous inotersen, antisense oligonucleotide against TTR, may be considered in those patients with combined hTTRpolyneuropathy and CA (Figure 21).<sup>981,982</sup> Off-label use of diflunisal may be considered in wtTTR-CA in combination with a proton pump inhibitor.<sup>983</sup>



**Figure 21** Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in heart failure patients. Based on.<sup>973</sup> ATTR = transthyretin amyloidosis; CMR = cardiac magnetic resonance; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HF = heart failure; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LV = left ventricular; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate. <sup>a</sup>Red flags are listed in Table 35. <sup>b</sup>Generally requires endomyocardial biopsy for a diagnosis of the cardiac subtype. <sup>c</sup>Requires biopsy that may be cardiac or abdominal.

#### Referenzen:

7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
966. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. 2019;73:2872-2891.
973. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.
974. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimò A, Baggiano A, Martinez-Naharro A, Whelan C, Quarta C, Passino C, Castiglione V, Chubuchnyi V, Spini V, Taddei C, Vergaro G, Petrie A, Ruiz-Guerrero L, Monivas V, Mingo-Santos S, Mirelis JG, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Perlini S, Pontone G, Gillmore J, Hawkins PN, Garcia-Pavia P, Emdin M, Fontana M. Multiparametric

- echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:909-920.
977. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail* 2011;4:121-128.
978. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol* 2020;36:416-423.
979. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
980. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285.
981. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
982. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, Schmidt H, Waddington-Cruz M, Campistol JM, Bettencourt BR, Vaishnav A, Gollob J, Adams D. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:109.
983. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004769.

---

## 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

Recommendation	Level
<b>Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)</b>	
A comprehensive initial work-up in a centre experienced in diagnosis and treatment of patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A low threshold for genetic testing in patients with suspected ATTRv amyloidosis is recommended.	I, C
A biopsy of the organ mainly involved, the gastrointestinal tract, the accessory salivary glands or an abdominal fat aspirate for detection of amyloid should be considered in suspected systemic ATTR amyloidosis.	Ila, C
For patients with systemic ATTR amyloidosis, TTR amyloid detection and characterisation in one anatomical site is sufficient to make the diagnosis.	I, C
A positive bone scintigraphy (Perugini score grade 2 or higher) can substitute tissue biopsy for diagnosing ATTRv amyloidosis with cardiac involvement in the absence of concomitant monoclonal gammopathy, but false negative results can occur.	I, B
Genetic counselling for all patients with hereditary amyloidosis is recommended	I, C
Genetic counselling should be coordinated by amyloidosis specialists together with a certified genetic counselling centre.	I, C
Pre-symptomatic testing should be considered.	Ila, C
Cardiac and neurological staging of all patients with ATTRv amyloidosis is recommended.	I, B
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, Onpatro <sup>®</sup> ) treatment failure or intolerance.	Ila, 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	Ila, C
Clinical and biological follow-up in specialised centres every 3–6 months is recommended, including a comprehensive follow-up with disability and QOL questionnaires, and a standardised cardiological and neurological work-up	I, C
A standardised ophthalmological assessment is recommended every 1–2 years.	I, C
SAN recommends that the lead for patient follow-up should be cardiological for patients with predominantly cardiac manifestations, and neurological for patients with predominantly neurological manifestations.	I, C
<b>Wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt)</b>	
Interdisciplinary discussion of the results obtained during the screening for monoclonal gammopathy with specialists in haemato-oncology should be considered.	Ila, C
The following screening panel for monoclonal gammopathy should be considered: serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain measurement and urine immunofixation.	Ila, B
TTR genetic testing should be considered in all patients with cardiac ATTR amyloidosis regardless of patient age.	Ila, C
A visit to a neurologist may be considered at baseline for patients with ATTRwt amyloidosis and neuropathy.	Ilb, C
A cardiological work-up is recommended at baseline, including ECG, 24-hour ECG, blood pressure and TTE. The need for bone scintigraphy, cardiac MRI and myocardial biopsy should be discussed by an interdisciplinary team on a case-by-case basis.	I, B
Initial staging of all patients with ATTRwt amyloidosis should be considered.	Ila, B
SAN recommends treatment guided by experienced centres, using a multidisciplinary approach (cardiology, haemato-oncology, neurology, nephrology, gastroenterology).	I, C
Treatment with tafamidis 61 mg should be considered for patients with cardiac ATTRwt amyloidosis and dyspnoea NYHA class I–III	Ila, B
Case-by-case discussions should be considered prior to tafamidis initiation for patients with significant comorbidities that interfere with intermediate-term survival.	Ila, C
Case-by-case discussions should be considered for patients with complex cardiac situations (e.g., concomitant aortic stenosis, concomitant severe coronary artery disease), patients with a formal indication for implantation of an internal cardioverter defibrillator, and patients with typical angina due to microvascular disease	Ila, C
Cardiological follow-up should be considered every 3–6 months, including clinical and laboratory evaluation (NT-proBNP, troponin T, creatinine, proteinuria, albuminuria), and a comprehensive evaluation including ECG, 24-hour ECG, TTE every 6–12 months, ergometry, depending on disease severity and treatment.	Ila, C
Regular blood pressure and body weight home monitoring may be considered in order to adapt diuretic dose targeting euvoalaemia	Ilb, C
<b>Patients at risk for developing systemic ATTR amyloidosis</b>	
Asymptomatic carriers: based on the specific TTR mutation and the onset age in other affected family members, PADO can be estimated. Systemic monitoring of asymptomatic carriers should be considered at least 10 years prior to PADO	Ila, C
Domino Liver TPL: 6-monthly or yearly follow-up for signs of neuropathy (including BMI, autonomic dysfunction) should be considered.	Ila, B
ATTR in tissue biopsies (lumbar spine, CTS, etc.): a cardiac work-up including ECG, TTE (including speckle-tracking echocardiography based left ventricular strain analysis) and genetic testing for ATTRv amyloidosis should be considered	Ila, C

ATTRv amyloidosis: variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt amyloidosis: wild-type transthyretin amyloidosis; ATTRv: variant transthyretin amyloidosis; BMI: body mass index; ECG: electrocardiography; CTS: carpal tunnel syndrome; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptid; MRI: magnetic resonance imaging; PADO: predicted age at disease onset; QOL: quality of life; RNAi: RNA interference; TPL: transplantation; TTE: transthoracic echocardiography; TTR: transthyretin.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2024)  
am 03.05.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees
2	amyloidos*:ti,ab,kw
3	amyloid*:ti
4	(transthyretin* OR hereditary OR familial OR polyneuropath* OR neuropath* OR cardiac OR cardiomyopath*):ti
5	(TTR OR ATTR OR hATTR OR ATTRwt OR ATTRw OR wtATTR OR ATTR-CM):ti
6	#3 AND #4
7	#1 OR #2 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 03.05.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti] OR cardiac[ti] OR cardiomyopath*[ti]
6	TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR ATTRwt[ti] OR ATTRw[ti] OR wtATTR[ti] OR ATTR-CM[ti]
7	#4 AND #5
8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7
9	(#8) 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

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR 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])
10	(#9) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 03.05.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Amyloidosis[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[ti]
5	transthyretin*[ti] OR hereditary[ti] OR familial[ti] OR polyneuropath*[ti] OR neuropath*[ti] OR cardiac[ti] OR cardiomyopath*[ti]
6	TTR[ti] OR ATTR[ti] OR hATTR[ti] OR ATTRwt[ti] OR ATTRw[ti] OR wtATTR[ti] OR ATTR-CM[ti]
7	#4 AND #5
8	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(#9) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.05.2024**

- 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)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
  2. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145(18):e895-e1032.
  3. **Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, et al.** Specific therapy for transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic literature review and evidence-based recommendations. *J Am Heart Assoc* 2020;9(19):e016614.
  4. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
  5. **Singh BM, Bohara N, Gautam K, Basnet M, Kc S, Kc B, et al.** A systematic review of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Cureus* 2021;13(9):e18221.
  6. **Sukaina M, Rehman S, Waheed M, Shehryar M, Rasool R, Ahmed N, et al.** Efficacy of tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(1):433-438.
- 
- [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.2016.01.0>

## Anhang

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	
<b>CLASS 1 (STRONG)</b>	<b>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</b>
<b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is recommended</li> <li>• Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should be performed/administered/other</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	
<b>CLASS 2a (MODERATE)</b>	<b>Benefit &gt;&gt; Risk</b>
<b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is reasonable</li> <li>• Can be useful/effective/beneficial</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	
<b>CLASS 2b (WEAK)</b>	<b>Benefit ≥ Risk</b>
<b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• May/might be reasonable</li> <li>• May/might be considered</li> <li>• Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established</li> </ul>	
<b>CLASS 3: No Benefit (MODERATE)</b> (Generally, LOE A or B use only)	<b>Benefit = Risk</b>
<b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is not recommended</li> <li>• Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	
<b>Class 3: Harm (STRONG)</b>	<b>Risk &gt; Benefit</b>
<b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentially harmful</li> <li>• Causes harm</li> <li>• Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	

LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡	
<b>LEVEL A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>• Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>• One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>LEVEL B-R</b>	<b>(Randomized)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>• Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>LEVEL B-NR</b>	<b>(Nonrandomized)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>LEVEL C-LD</b>	<b>(Limited Data)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> <li>• Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>LEVEL C-EO</b>	<b>(Expert Opinion)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consensus of expert opinion based on clinical experience</li> </ul>

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

\* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Abbildung 1: American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019)

**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-109

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie (DGK)
Datum der Erstellung	23. Mai 2024

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es muss primär differenziert werden, ob a) eine hereditäre ATTR (= ATTRv) oder b) eine Wildtyp-ATTR (= ATTRwt) vorliegt, da sich die spezifischen therapeutischen Möglichkeiten in Abhängigkeit von der vorliegenden Variante unterscheiden.</li> <li>- Es muss weiter differenziert werden, ob a) nur eine kardiale Manifestation, b) nur eine neurologische Manifestation (Polyneuropathie, etc.) oder c) ein sogenannter „mixed phenotype“ mit kardialer und neurologischer Manifestation vorliegt.</li> <li>- Eine sehr ausführliche Diskussion der therapeutischen Möglichkeiten kann dem diesbezüglichen Positionspapier der DGK (Yilmaz et al, Clin Res Cardiol 2021)<sup>1</sup> entnommen werden. Ergänzend wurde erst kürzlich von der DGK ein Konsensuspapier mit dem Titel „Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose“ (Pfister et al, Die Kardiologie 2023, <a href="https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w">https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w</a>) publiziert. Zudem wurde das Thema kardiale Amyloidose auch in die aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz (McDonagh et al, Eur Heart J 2021)<sup>2</sup> mit einem separaten Abschnitt aufgenommen.</li> <li>- Im Vordergrund der Therapie einer ATTR-CM steht die Kontrolle und Einhaltung eines ausgeglichenen Volumen-Status, die in erster Linie durch den Einsatz von Schleifendiuretika und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten erzielt wird. Hierbei ist in der Regel eine engmaschige Überwachung mit regelmäßiger Anpassung der Diuretika erforderlich.</li> <li>- Die klassische Herzinsuffizienztherapie, die auf der Gabe von <math>\beta</math>-Blockern, ACE-Hemmern bzw. ARBs, ggf. Digitalis, ARNIs und mittlerweile auch SGLT2-Inhibitoren beruht, ist im Falle einer ATTR-CM nicht etabliert und immer mit einer gewissen Vorsicht einzusetzen, da einige dieser Präparate zu einer Verstärkung der „hypotonen“ Kreislauflsituation bei Pat. mit ATTR-CM beitragen und den hämodynamischen Zustand sogar verschlechtern können. Hinsichtlich der SGLT2-Inhibitoren, die mittlerweile Eingang in die Leitlinien sowohl für die Behandlung der HFrEF bzw. HFmrEF als auch der HFpEF gefunden haben, kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Evidenz-</li> </ul>

basierte Einschätzung für die ATTR-CM erfolgen, aber theoretisch sollten SGLT2-Inhibitoren eher von Nutzen für ATTR-CM-Patienten sein.

- Eine „spezifische“ Therapie der ATTR-CM ist einerseits mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis (und möglicherweise bald auch mit dem Pendant Acoramidis) und andererseits mit sogenannten „gene-silencern“ (Patisiran bzw. Vutrisiran oder Inotersen (bzw. dem Inotersen-Nachfolger Eplontersen, jedoch bisher nur in den USA) möglich. Hierbei müssen jedoch einige besondere Aspekte beachtet werden:
  - Tafamidis 61mg ist seit 04/2020 zur Behandlung der ATTR-CM sowohl für Pat. mit ATTRv als auch solche mit ATTRwt zugelassen. Die beiden TTR-mRNA interferierenden Therapeutika - das RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutikum Patisiran (Onpattro)<sup>3</sup> bzw. das Vutrisiran (Amvuttra) und das antisense-Oligonukleotid Inotersen (Tegsedi)<sup>4</sup> - hingegen sind bisher nur für die Behandlung der Polyneuropathie bei ATTRv-Patienten zugelassen. Eine Behandlung der ATTR-CM bei Pat. mit ATTRv mit Patisiran bzw. Inotersen ist „on-label“ formal nur dann möglich, wenn gleichzeitig auch eine neurologische Manifestation in Form einer Polyneuropathie vorliegt. Während Patisiran (Onpattro) bzw. Inotersen (Tegsedi) nur für das Polyneuropathie-Stadium I-II zugelassen sind, ist Vutrisiran (Amvuttra) auch noch für das Polyneuropathie-Stadium III zugelassen (falls es unter laufender Therapie zu einem Progress in das Stadium III kommt).
  - Für die Therapie mit Tafamidis 61mg konnte in der Zulassungsstudie ATTR-ACT (Maurer et al, NEJM 2018)<sup>5</sup> ein gewisser Mortalitäts-Benefit gezeigt werden, wobei jedoch wesentliche funktionelle bzw. strukturelle Veränderungen am Herzen – basierend auf Echokardiographie-Untersuchungen – im Rahmen dieser Studie nicht zu erkennen waren.
  - Im Rahmen der Zulassungsstudien für Patisiran bzw. Inotersen für die Behandlung der Polyneuropathie bei ATTRv wurden die primären neurologischen Endpunkte erreicht. Da jedoch auch Patienten mit „mixed phenotype“ eingeschlossen wurden, existieren Subgruppenanalysen für Patienten mit kardialer Beteiligung. So konnte für Patisiran eine signifikante Reduktion der LV-Wanddicke sowie des NT-proBNP-Spiegels in einem Subkollektiv von ATTRv-Patienten aufgezeigt werden<sup>6</sup>.
  - Erst kürzlich publizierte Ergebnisse der Apollo-B-Studie, in der der Nutzen von Patisiran bei Patienten mit ATTR-CM (sowohl ATTRwt als auch ATTRv) untersucht wurde, zeigen einen ähnlichen Nutzen von Patisiran bei ATTR-CM wie das bereits für ATTR-CM-Patienten zugelassene Tafamidis: Signifikante Verbesserung bzw. Stabilisierung der Gehstrecke im 6-MWT sowie signifikante Verbesserung der subjektiven Lebensqualität (gemessen mittels KCCQ-OS-Fragebogen) im Vergleich zur Placebo-Gruppe nach 12 Mon.-Therapie<sup>7</sup>.
  - Zudem zeigten Fallbeschreibungen und kleinere Studien sogar eine potenzielle „Abnahme“ der kardialen Amyloid-Last bei Pat. mit ATTRv und kardialer Beteiligung unter Therapie mit „gene-silencern“ wie dem Patisiran bzw. Inotersen<sup>8, 9</sup>, während derart beeindruckende Beobachtungen für das Tafamidis bisher nicht bzw. kaum bekannt sind (und bei genauerer Betrachtung der Wirkmechanismen auch nicht zu erwarten sind). Für die Zukunft noch vielversprechendere Ergebnisse sind von den sogenannten Depletoren zu erwarten, die derzeit i.R. von klinischen Phase-II- (NovoNordisk) bzw. Phase-III-Studien (Alexion) untersucht werden<sup>10</sup>.
- Hinsichtlich der Versorgungspraxis in Deutschland kann festgehalten werden, dass mittlerweile an vielen universitären Zentren spezielle „Amyloidose-Ambulanzen“ bzw. „Amyloidose-Netzwerke“ entstanden sind, die sich in der Regel interdisziplinär der Versorgung der ATTR-Patienten widmen und als überregionale Anlaufstelle für diese Patienten (bzw. deren Hausärzte und Fachärzte) dienen. Die prinzipiellen Anforderungen für solche „Amyloidose-Netzwerke“

wurden erst kürzlich von der DGK in Form eines Konsensuspapiers mit dem Titel „Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose“ (Pfister et al, Die Kardiologie 2023, <https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w>) zusammengefasst.

- Da bei den ATTRwt-Patienten zumeist eine führende (bzw. bei einigen auch isolierte) Manifestation in Form einer Kardiomyopathie vorliegt, werden ATTRwt-Patienten häufig/zunehmend von Kardiologen identifiziert und auch weiterbetreut.

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.)*

- Für Pat. mit ATTR-CM und zugrundeliegender ATTRwt existiert derzeit neben der o.a. klassischen Herzinsuffizienztherapie (mit all ihren Limitationen) nur die „on-label“-Option zur Tafamidis-Therapie, da die o.a. „gene-silencer“ für diese Pat. formal (noch) nicht zugelassen sind. Bei fehlendem Ansprechen von Tafamidis (wobei die Beurteilung des Ansprechens im Einzelfall extrem schwierig bzw. fast unmöglich sein kann) gibt es die Möglichkeit einen „off-label“-Antrag für einen „gene-silencer“ zu stellen.
- Bei genauerer Betrachtung kommt für Pat. mit ATTR-CM und ATTRwt-Subtyp das Tafamidis 61mg auch nur dann infrage, wenn die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie ATTR-ACT erfüllt werden, da eine breite Evidenz für den Nutzen des Tafamidis für Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, bisher nicht vorliegt. Hinsichtlich einer genaueren Erläuterung dieses wichtigen Aspektes möchten wir auf unsere ausführliche Stellungnahme zum Tafamidis i.R. der G-BA-Bewertung verweisen. So sollte Tafamidis 61mg primär dann eingesetzt werden, wenn
  - o die Nierenfunktion noch eine eGFR von >25 aufweist,
  - o die klinische NYHA-Symptomatik eher im Bereich NYHA I-II liegt (wobei im Einzelfall auch im NYHA-Stadium III eine Therapie sinnvoll sein kann, aber nicht mehr im NYHA-Stadium IV),
  - o die Gehstrecke des Pat. zu Beginn der Therapie mindestens ca. 100m im 6MWT (6-Minuten-Gehtest) beträgt,
  - o die NT-proBNP-Konzentration im Serum  $\geq 600$  pg/ml beträgt ODER eine relevante kardiale Manifestation anhand moderner Bildgebungsverfahren dokumentiert wurde.
- Bei Pat. mit ATTRv-Subtyp hängt die Entscheidung von diversen Patienten-spezifischen Merkmalen ab:
  - o Liegt eine führende neurologische oder kardiologische Manifestation vor? Falls die neurologische Manifestation führend ist, so kann in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der neurologischen Manifestation entweder zunächst eine Therapie mit Tafamidis eingeleitet werden (v.a. bei eher mildem Phänotyp) bzw. auch direkt eine „gene-silencer“-Therapie implementiert werden (eher bei ausgeprägterem Phänotyp).
    - Im Falle einer führenden neurologischen Manifestation und Entscheidung für Tafamidis muss auch noch entschieden werden, ob eine Therapie mit Tafamidis 20mg oder eher mit Tafamidis 61mg erfolgen soll. Da Tafamidis 20mg für die Behandlung der ATTR-CM nicht zugelassen ist und Tafamidis 61mg einen größeren Nutzen im Vgl. zu Tafamidis 20mg in der Behandlung der Pat. mit ATTR-CM zu haben scheint, kann die Entscheidung zugunsten von Tafamidis 61mg ausfallen, wenn die kardiale Beteiligung „deutlich“ ist.
  - o Ist hingegen die kardiale Manifestation führend, so steht man vor der schwierigen Fragestellung, ob man sich für eine (für die Behandlung der ATTR-CM zugelassene und

gut verträgliche) Tafamidis-Therapie entscheidet, die mutmaßlich einen insgesamt geringeren Nutzen haben wird und primär die Krankheitsprogression verlangsamt ... oder ob man gleich zu einer „gene-silencer“-Therapie greift, die zwar für die explizite Behandlung einer ATTR-CM noch nicht zugelassen ist (und mutmaßlich auch mehr Nebenwirkungen hat – v.a. im Falle des Inotersen), aber einigen Studien-Ergebnissen zufolge therapeutisch vielversprechender ist als der TTR-Stabilisator Tafamidis.

Häufig fällt in dieser Konstellation die Entscheidung für eine Erstlinien-Therapie mit Tafamidis unter engmaschiger Re-Evaluation des Therapienutzens (was im Einzelfall leider sehr schwierig sein kann, siehe hierzu unsere Stellungnahme zum G-BA-Verfahren), damit bei ausbleibendem Therapieerfolg eine Umstellung auf einen „gene-silencer“ erfolgen kann.

#### Referenzliste:

- (1) Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, Morbach C, Nagel E, Schulze-Bahr E, Aus dem SF, Frey N. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021 January 18.
- (2) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco PM, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine SA. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 September 21;42(36):3599-726.
- (3) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournay I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Plante-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH, III, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 July 5;379(1):11-21.
- (4) Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Plante-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH, III, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceicao I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwok TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 July 5;379(1):22-31.
- (5) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 September 13;379(11):1007-16.
- (6) Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH, III, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* 2019 January 22;139(4):431-43.

- (7) Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, Hung RR, Gottlieb RL, Damy T, Gonzalez-Duarte A, Sarswat N, Sekijima Y, Tahara N, Taylor MS, Kubanek M, Donal E, Palecek T, Tsujita K, Tang WHW, Yu WC, Obici L, Simoes M, Fernandes F, Poulsen SH, Diemberger I, Perfetto F, Solomon SD, Di CM, Badri P, White MT, Chen J, Yureneva E, Sweetser MT, Jay PY, Garg PP, Vest J, Gillmore JD. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med* 2023 October 26;389(17):1553-65.
- (8) Florian A, Bietenbeck M, Husing-Kabar A, Schilling M, Schmidt HH, Yilmaz A. Genome silencer therapy leading to 'regression' of cardiac amyloid load on cardiovascular magnetic resonance: a case report. *Eur Heart J Case Rep* 2021 November;5(11):ytab415.
- (9) Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, Rowczenio D, Gilbertson JA, Whelan CJ, Strehina S, Lane T, Moon J, Hutt DF, Kellman P, Petrie A, Hawkins PN, Gillmore JD. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021 January;14(1):189-99.
- (10) Garcia-Pavia P, Aus dem SF, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023 July 20;389(3):239-50.