



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Eplontersen (D-1144)

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Riemann

Frau Dr. Nitsche

Frau Specht

Herr Neimann

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover**:

Herr Prof. Dr. Skripuletz

Angemeldete Teilnehmende der **Universitätsmedizin Charité**:

Frau PD Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik RWTH Aachen**:

Frau Dr. Dohrn

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

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Bertrand

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das ist nicht nur für uns als Behandler schön, sondern auch für die Patienten, weil allein die Möglichkeit auszuwählen, also diese Qual der Wahl in dem Fall sozusagen ermöglicht, überhaupt erst möglich macht, dass wir Shared Decision Making als Standard anwenden, die

Patienten einbeziehen und eine gewisse Sicherheit geben können, wenn ein Medikament zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen nicht gegeben werden kann oder nicht vertragen wird, dass es noch andere Möglichkeiten gibt, zu wechseln. Das ist das eine, allgemein die Ebene. Es gibt eine Auswahlmöglichkeit, und da spielt Eplontersen eine große Rolle, weil es eine weitere Option ist. Der andere Aspekt ist der direkte Vergleich zwischen den Medikamenten. Meine Vorrednerin hat klargemacht, dass das aufgrund der Studienlage nur sehr eingeschränkt möglich ist. Ein Head-to-Head-Vergleich für Eplontersen wäre nur zu Inotersen möglich, wobei Inotersen aufgrund der Nebenwirkungen in der Behandlungsrealität im Prinzip keine Rolle mehr spielt, sodass das auf Datenbasis schwer zu sagen ist.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Medizinische Hochschule Hannover): Ich sehe das ähnlich. Man kann den direkten Vergleich nicht herstellen, weil die Daten es nicht erlauben. Aber es gibt den klinischen Alltag, und im klinischen Alltag werden die Stabilisatoren zumindest von Neurologen kaum eingesetzt. Es wird alles eingesetzt. Auch bei uns am Zentrum werden alle Substanzen eingesetzt, die verfügbar sind. Aber die Lage ist schon so, dass gerade die

Stabilisatoren wie Tafamidis selten eingesetzt werden, weil die nur für die leichte Form der Polyneuropathie formell zugelassen sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

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

Frau Specht (AstraZeneca): Tatsächlich gibt es dem Ganzen nicht mehr viel hinzuzufügen. Ich möchte nur einen Satz ergänzen, dass wir auch froh sind, dass mit Eplontersen eine weitere Therapiealternative in der Patientenversorgung besteht und wir, glaube ich, hier in der Diskussion die Weiterentwicklung der Silencer der zweiten Generation deutlich machen

konnten. Wir hoffen, dass Sie zumindest eine kurze Pause einbauen können und bedanken uns für die Beiträge und die Diskussion.

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

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr