Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eplontersen (Wainzua[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen... 12	
Tabelle 1-8: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens des randomisierten Vergleichs von Eplontersen versus Inotersen auf Endpunktebene	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
10MWT	<i>10-Meter Walk Test</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR	Transthyretin-vermittelte Amyloidose
AWG	Anwendungsgebiet
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score-31</i>
EQ-5D VAS	<i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR/ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
hATTR-PN/ ATTRv-PN	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Adjustierte Mittelwertdifferenz (<i>Least Squares Mean Difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
mNIS+7	<i>Modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
MWD	Mittelwertdifferenz
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>
NSC	<i>Neuropathy Symptom and Change</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
RR	Relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form-36</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eplontersen
Handelsname:	Wainzua®
ATC-Code:	N07XX21
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46308
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN-19462720
ICD-10-GM-Code	E85.1: Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet E85.4: Organbegrenzte Amyloidose E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I2491 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) I129348 (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose) I66392 (Lokalisierte Amyloidose) I24316 (Amyloidose)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Wainzua [®] wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.	06.03.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV bezüglich der zVT von Eplontersen (Wainzua®) fand am 13.11.2024 statt (Beratungsanforderung 2024-B-232). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde in der finalen Niederschrift vom 04.12.2024 festgehalten.

Der G-BA hat für Eplontersen als Therapie der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patient:innen mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, folgende zVT bestimmt:

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen, auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der Zulassungsstudie NEURO-TTRansform, als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran und Eplontersen zu der Wirkstoffklasse der sogenannten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„*Silencer*“. Diese bewirken den Abbau der mRNA des TTR-Gens und verhindern so die Bildung des für die Entstehung der hATTR-PN¹ verantwortlichen TTR-Proteins. Dadurch wird die Neubildung von TTR-Amyloid-Ablagerungen in Organen und Geweben verhindert. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch „*Silencer*“ verminderte Bildung des TTR-Proteins klinisch die Krankheitsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten kann und sich die Lebensqualität der Patient:innen verbessert. Es wird daher angenommen, dass der Vorteil von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Vutrisiran zulässt. Zudem deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation von Eplontersen den großen klinischen Bedarf im AWG, weshalb ein Zusatznutzen von Eplontersen abgeleitet wird. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten gegenüber Vutrisiran ist auf diesem Weg jedoch keine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.

¹ hATTR und ATTRv werden im vorliegenden Dossier synonym verwendet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die hATTR-PN ist eine aggressive, rasch progredient verlaufende Erkrankung, bei der die Therapieziele Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen, Stabilisierung der klinischen Symptomatik, Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität und gute Verträglichkeit von besonderer Bedeutung sind.

Medizinischer Nutzen von Eplontersen

Die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen im Vergleich zur externen Placebo-Kohorte der Studie NEURO-TTR belegt den überzeugenden medizinischen Nutzen von Eplontersen (Tabelle 1-7).

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des medizinischen Nutzens von Eplontersen

Endpunkt	Behandlungseffekt zu Woche 66 Eplontersen versus externe Placebo-Kohorte	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Morbidität^a		
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen		
Serum-TTR-Konzentration	Adjustierte MWD: -70,4 [-75,2; -65,7]	<0,0001
Stabilisierung der klinischen Symptome		
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik		
mNIS+7 - Gesamt	Adjustierte MWD: -24,8 [-31,0; -18,6]	<0,0001
NSC - Gesamt	Adjustierte MWD: -8,2 [-10,7; -5,8]	<0,0001
Stabilisierung der Mobilität		
PND	Adjustierte MWD: 0,2 [-0,4; -0,0]	0,0247
Bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Norfolk QoL-DN - Gesamt	Adjustierte MWD: -19,7 [-25,6; -13,8]	<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt zu Woche 66 Eplontersen versus externe Placebo-Kohorte	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gute Verträglichkeit^b		
UE	RR: 0,98 [0,94; 1,01]	0,3230
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,25 [0,26; 6,02]	1,000
SUE	RR: 0,76 [0,41; 1,44]	0,415
a: Mit <i>Propensity-Score</i> gewichtete, adjustierte MWD und p-Werte basierend auf MMRM		
b: Unadjustierte RR mit Wald-KI und exaktem p-Wert nach Fisher		

Konsistente Vorteile von Eplontersen gegenüber Placebo für alle hATTR-PN-Therapieziele:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduzierte den durchschnittlichen TTR-Serumwert um 70% nach 66 Wochen. Das spricht für eine klinisch relevante Reduktion der Bildung und Ablagerung von Amyloid-Fibrillen. Eplontersen wirkt somit ursächlich einer weiteren Schädigung der Nerven entgegen.
- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Leitsymptome (mNIS+7/NSC) und die Gehfähigkeit (PND), während sich unter Placebo deutliche und fortlaufende Verschlechterungen zeigten (statistisch signifikanter Unterschied). Eplontersen kann die Progression der Leitsymptomatik über ein Jahr hinaus verhindern.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen verbesserte die Lebensqualität statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo (Norfolk QoL-DN). Es ergibt sich ein deutlicher medizinischer Nutzen von Eplontersen.
- Gute Verträglichkeit: Die Verträglichkeit von Eplontersen war mit Placebo vergleichbar. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. SUE traten unter Eplontersen sogar seltener auf als unter Placebo (15,3% vs. 20,0%).

Eplontersen verhindert Amyloid-Ablagerungen und wirkt damit der weiteren Schädigungen der Nerven entgegen, stabilisiert die Leitsymptomatik und erhält die Lebensqualität bei guter Verträglichkeit.

Medizinischer Zusatznutzen von Eplontersen

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die RCT NEURO-TTRansform herangezogen. In diesem Dossier wird ein post-hoc Vergleich zu Woche 35/37 von Eplontersen und Inotersen, einem Vertreter der Wirkstoffgruppe der „*Silencer*“, dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens des randomisierten Vergleichs von Eplontersen versus Inotersen auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
Mortalität^b				
-	-	-	-	-
Morbidität				
Verhinderung der Amyloid-Ablagerungen				
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline</i>				
Serum-TTR-Konzentration (g/L)	139	22	LS-MWD: -0,03 [-0,04; -0,01] 0,0012 Hedges'g: -0,71 [-1,17; -0,25]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Stabilisierung der klinischen Symptome				
Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
NIS - Gesamt	63 (43,8)	9 (37,5)	RR: 1,16 [0,67; 2,00] 0,6076	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NIS - Gesamt	72 (50,0)	10 (41,7)	RR: 1,20 [0,73; 1,96] 0,4754	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
mNIS+7 - Gesamt ^d	69 (47,9)	7 (29,2)	RR: 1,66 [0,87; 3,18] 0,1237	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
mNIS+7 - Gesamt	69 (47,9)	12 (50,0)	RR: 0,97 [0,63; 1,50] 0,9037	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
NSC - Gesamt	1 (0,7)	0 (0,0)	RR: 0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
NSC - Gesamt	3 (2,1)	0 (0,0)	RR: 1,21 [0,06; 22,66] 0,9000	
Stabilisierung der Mobilität				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
10MWT - Langsames Gehen	61 (42,4)	11 (45,8)	RR:0,97 [0,67; 1,41] 0,8796	Kein Zusatznutzen
10MWT - Schnelles Gehen	70 (48,6)	10 (41,7)	RR:1,24 [0,76; 2,02] 0,3876	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e	
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)			
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>					
10MWT - Langsames Gehen	72 (50,0)	9 (37,5)	RR:1,32 [0,77; 2,25] 0,3070	Kein Zusatznutzen	
10MWT - Schnelles Gehen	64 (44,4)	10 (41,7)	RR:1,05 [0,64; 1,74] 0,8388		
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>					
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838		
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>					
PND - Veränderung um mind. 2 Stadien	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838	Kein Zusatznutzen	
Invaliditätsgrad					
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>					
R-ODS	9 (6,3)	0 (0,0)	RR:3,28 [0,20; 54,52] 0,4082	Kein Zusatznutzen	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>					
R-ODS	8 (5,6)	1 (4,2)	RR:1,62 [0,21; 12,16] 0,6414	Kein Zusatznutzen	
Autonome Funktionsbeeinträchtigung					
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>					
COMPASS-31 - Gesamt	5 (3,5)	2 (8,3)	RR:0,42 [0,09; 2,03] 0,2780	Kein Zusatznutzen	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>					
COMPASS-31 - Gesamt	4 (2,8)	0 (0,0)	RR:1,55 [0,09; 27,94] 0,7658	Kein Zusatznutzen	
Hospitalisierungen					
Hospitalisierungen jeglicher Ursache	3 (2,1)	1 (4,2)	RR: 0,50 [0,05; 4,61] 0,5409	Kein Zusatznutzen	
Hospitalisierungen kardiovaskulärer Ursache	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 0,6838		
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes					
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>					
EQ-5D VAS	24 (16,7)	2 (8,3)	RR:2,00 [0,51; 7,92] 0,3236	Kein Zusatznutzen	
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>					
EQ-5D VAS	14 (9,7)	3 (12,5)	RR:0,56 [0,17; 1,80] 0,3309	Kein Zusatznutzen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
PGI-C	70 (48,6)	7 (29,2)	RR:1,67 [0,87; 3,18] 0,1210	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
PGI-C	28 (19,4)	5 (20,8)	RR:0,93 [0,40; 2,18] 0,8733	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
PGI-S	45 (31,3)	2 (8,3)	RR:1,89 [0,78; 4,59] 0,1613	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
PGI-S	15 (10,4)	2 (8,3)	RR:1,25 [0,30; 5,12] 0,7565	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
Norfolk QoL-DN - Gesamt	16 (11,1)	2 (8,3)	RR:1,33 [0,33; 5,43] 0,6882	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
Norfolk QoL-DN - Gesamt	6 (4,2)	0 (0,0)	RR:2,24 [0,13; 38,55] 0,5782	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
SF-36 - PCS	7 (4,9)	2 (8,3)	RR:0,58 [0,13; 2,64] 0,4844	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
SF-36 - PCS	4 (2,8)	2 (8,3)	RR:0,33 [0,06; 1,72] 0,1896	
<i>Responderanalyse - Verbesserung gegenüber Baseline</i>				
SF-36 - MCS	19 (13,2)	1 (4,2)	RR:3,17 [0,44; 22,57] 0,2500	Kein Zusatznutzen
<i>Responderanalyse - Verschlechterung gegenüber Baseline</i>				
SF-36 - MCS	12 (8,3)	0 (0,0)	RR:4,31 [0,26; 70,50] 0,3055	
Gute Verträglichkeit				
UE-Gesamtraten				
UE jeglicher Schweregrade	97 (67,4)	24 (100,0)	RR:0,69 [0,61; 0,78] 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
SUE	3 (2,1)	1 (4,2)	RR:0,50 [0,05; 4,61] 0,4635	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	3 (2,1)	2 (8,3)	RR:0,25 [0,04; 1,42] 0,1494	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (0,7)	1 (4,2)	RR:0,17 [0,01; 2,58] 0,2660	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b	Kein Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse jeglicher Schweregrade	49 (34,0)	15 (62,5)	RR:0,54 [0,37; 0,80] 0,0117	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SUE von besonderem Interesse	1 (0,7)	0 (0,0)	RR:0,52 [0,02; 12,34] 1,0000	Kein Zusatznutzen
Schwere UE von besonderem Interesse	2 (1,4)	0 (0,0)	RR:0,86 [0,04; 17,43] 1,0000	Kein Zusatznutzen
UESI				
UESI jeglicher Schweregrade	20 (13,9)	6 (25,0)	RR:0,56 [0,25; 1,24] 0,2179	Kein Zusatznutzen
Thrombozytopenie	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Augenerkrankungen, die im Zusammenhang mit einem Vitamin A- Mangel stehen	19 (13,2)	4 (16,7)	RR:0,79 [0,30; 2,13] 0,7475	Kein Zusatznutzen
UE nach SOC und PT				
UE jeglicher Schweregrade				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (9,7)	6 (25,0)	RR:0,39 [0,17; 0,91] 0,044	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Übelkeit	4 (2,8)	4 (16,7)	RR:0,17 [0,05; 0,62] 0,0154	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erbrechen	3 (2,1)	3 (12,5)	RR:0,17 [0,04; 0,78] 0,0386	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (13,9)	18 (75,0)	RR:0,19 [0,12; 0,30] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schüttelfrost	1 (0,7)	4 (16,7)	RR:0,04 [0,01; 0,36] 0,0015	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
PT: Fatigue	0 (0,0)	6 (25,0)	RR:0,01 [0,00; 0,23] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Blauer Fleck an der Injektionsstelle	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Erythem an der Injektionsstelle	4 (2,8)	8 (33,3)	RR:0,08 [0,03; 0,26] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Fieber	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (2,1)	4 (16,7)	RR:0,13 [0,03; 0,52] 0,0085	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Untersuchungen	21 (14,6)	9 (37,5)	RR:0,39 [0,20; 0,75] 0,0172	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT: Appetit vermindert	0 (0,0)	3 (12,5)	RR:0,03 [0,00; 0,46] 0,0026	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (8,3)	14 (58,3)	RR:0,14 [0,08; 0,27] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Arthralgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Myalgie	2 (1,4)	5 (20,8)	RR:0,07 [0,01; 0,32] 0,0007	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: Schmerz in einer Extremität	1 (0,7)	3 (12,5)	RR:0,06 [0,01; 0,51] 0,0094	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	2 (8,3)	RR:0,03 [0,00; 0,70] 0,0197	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Datenauswertung bis Woche 35/37				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient:innen ^a (%)		Effektschätzer ^c [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^e
	Eplontersen (N=144)	Inotersen (N=24)		
<p>a: Bei Responderanalysen handelt es sich um die Patient:innen (n), welche die jeweilige Responseschwelle überschritten haben. Bei den Analysen zur mittleren Veränderung im Vergleich zu Baseline um die Anzahl (N) in der Analyse. Bei den Analysen zur Verträglichkeit um die Patient:innen (n), bei denen das jeweilige UE beobachtet wurde.</p> <p>b: Die Mortalität war in der Studie NEURO-TTRansform kein spezifischer Endpunkt. Die Erhebung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Endpunktkategorie Verträglichkeit.</p> <p>c: Für die Morbiditätsendpunkte wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert berechnet anhand eines log-binominalen Regressionsmodells, mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate. Für die Verträglichkeit wurde das RR mit dem dazugehörigen 95%-KI anhand eines unadjustierten log-binominalen Regressionsmodells und der p-Wert nach Fishers exakter Test. Für den Endpunkt Serum-TTR-Konzentration erfolgte die Berechnung der Mittelwertdifferenz mittels MMRM-Analyse mit Behandlung und Krankheitsstadium als Faktoren und Baseline als Kovariate.</p> <p>d: Der „mNIS+7 - Gesamt“ setzt sich aus dem NIS und den Werten für die zusätzlichen Komponenten des m+7 zusammen.</p> <p>e: Zusatznutzen gegenüber Inotersen. Die finale Ableitung des Zusatznutzens erfolgt jedoch gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran.</p>				

Im Vergleich zu Inotersen lässt sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen folgendermaßen zusammenfassen:

- Vermeidung weiterer Nervenschäden durch Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduziert die Serum-TTR-Konzentration gegenüber Inotersen statistisch signifikant ($p=0,0002$) und klinisch relevant (Hedges'g $-0,71$ 95%-KI [1,22; 0,31]).
- Stabilisierung der klinischen Symptome: Eplontersen stabilisierte die polyneuropathischen Symptome (NIS, mNIS+7, NSC) sowie die Mobilität (10MWT, PND). Eplontersen und Inotersen sind vergleichbar.
- Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Eplontersen erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Norfolk QoL-DN, SF-36). Eplontersen und Inotersen sind vergleichbar.
- Gute Verträglichkeit: In der Nutzendimension Verträglichkeit zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Eplontersen gegenüber Inotersen (Gesamtraten UE: RR=0,69; 95%-KI [0,61; 0,78]; $p=0,0003$, andere UE von besonderem Interesse: RR=0,54; 95%-KI [0,37; 0,80]; $p=0,0117$, UESI Thrombozytopenie RR=0,06; 95%-KI [0,01; 0,51]; $p=0,0094$). Auf SOC-/PT-Ebene zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen RR=0,03; 95%-KI [0,00; 0,70]; $p=0,0197$). Insgesamt zeigt sich, dass Eplontersen deutlich besser verträglich ist als Inotersen.

Eplontersen weist im Vergleich zu Inotersen überzeugende Vorteile hinsichtlich der Erfüllung der Therapieziele Vermeidung weiterer Nervenschäden durch die Verhinderung von Amyloid-Ablagerungen und gute Verträglichkeit auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Ja (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Der Zusatznutzen wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran abgeleitet.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei der hATTR-PN handelt es sich um eine aggressiv fortschreitende Erkrankung, welche mit einer zunehmenden Schädigung der motorischen, sensorischen und autonomen Nerven aufgrund der aufgetretenen Amyloid-Ablagerungen einhergeht. Wegen der raschen Progredienz sind frühzeitige Diagnose und entsprechend unmittelbar initiierte ursächliche medikamentöse Behandlung essenziell. Unbehandelt verlieren die Patient:innen rasch ihre Unabhängigkeit und erleiden u.a. Muskelschwächen und Lähmungen bis zum kompletten Verlust der Mobilität (Rollstuhlgebundenheit bzw. Bettlägerigkeit), sensorische Beeinträchtigungen bis zum weitgehenden Sensibilitätsverlust, schwere neuropathische Schmerzen, Störungen der gastrointestinalen Motilität (Durchfall, Stuhlinkontinenz oder Verstopfung) mit ausgeprägtem Gewichtsverlust oder eine neurogene Blasenentleerungsstörung. Auch Beeinträchtigungen anderer Organe, wie z.B. des Herzmuskels (Kardiomyopathie) mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sind häufig. Aufgrund dieser Symptomatik können betroffene Patient:innen selbst einfachste alltägliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dinge nicht mehr ausüben. Dies führt, neben den körperlichen Beeinträchtigungen mit Pflegebedürftigkeit, zu einer starken psychischen und emotionalen Belastung sowie sozialer Isolation. Wird die Erkrankung nicht frühzeitig und effektiv behandelt ist das Überleben deutlich verkürzt und Patient:innen versterben innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome.

Die belastende klinische Symptomatik und der schnelle Krankheitsprogress werden durch die kontinuierliche Ablagerung von pathogenen Amyloid-Fibrillen verursacht. Das Hauptziel der medikamentösen Therapie ist daher, weitere Amyloid-Ablagerungen (Therapieziel 1) bei guter Verträglichkeit (Therapieziel 4) zu verhindern, um die klinischen, polyneuropathischen Symptome zu stabilisieren (Therapieziel 2) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrecht zu erhalten bzw. zu verbessern (Therapieziel 3). Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen decken diese Therapieziele nur teilweise ab. Deshalb besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf im AWG.

Eplontersen adressiert die hATTR-PN-Therapieziele:

Therapieziel 1: Eplontersen verhindert Amyloid-Ablagerungen: Eplontersen reduziert im Vergleich zu Placebo und Inotersen die Serum-TTR-Konzentration statistisch signifikant. Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Therapieziel 2: Eplontersen stabilisiert die klinischen Symptome: Eplontersen verhindert ein Vorschreiten der polyneuropathischen Symptomatik im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit ist mit Inotersen vergleichbar. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 3: Eplontersen erhält bzw. verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität: Eplontersen verbessert die Lebensqualität gegenüber Placebo und zeigt vergleichbare Effekte wie Inotersen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Therapieziel 4: Eplontersen ist gut verträglich: Die Verträglichkeit von Eplontersen ist mit Placebo vergleichbar und deutlich besser als die von Inotersen. Im Vergleich zu Inotersen zeigt Eplontersen statistisch signifikante Vorteile für „Gesamtraten UE“, „andere UE von besonderem Interesse“, für die UESI „Thrombozytopenie“ sowie auf SOC/PT-Ebene (u.a. schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen). Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen entspricht einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

In der Gesamtschau finden sich ausschließlich positive Effekte von Eplontersen gegenüber Inotersen, denen keinerlei negative Effekte gegenüberstehen.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran liegt keine direkt vergleichende Evidenz vor. Es wird daher die Studie NEURO-TTRansform als bestverfügbare Evidenz berücksichtigt. Die RCT NEURO-TTRansform ermöglicht einen Vergleich zwischen Eplontersen und einer Substanz der Wirkstoffklasse der „*Silencer*“ (Inotersen), zu der auch die vom G-BA definierte zVT Vutrisiran gehört. Die Substanzklasse der „*Silencer*“ zählt zum Goldstandard in der Therapie von Patient:innen mit hATTR-PN. Direkt vergleichende Daten von „*Silencern*“, wie aus NEURO-TTRansform, liegen bisher nur in begrenzter Form vor. Der Studie NEURO-TTRansform kommt deshalb eine große Bedeutung für den medizinisch wissenschaftlichen Diskurs und die Patientenversorgung in Deutschland zu.

Eplontersen zeigt gegenüber Inotersen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine Reduktion des Krankheitsprogressionsrisikos (Reduktion der Serum-TTR-Konzentration), eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (schwere UE, SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen (Gesamtraten UE, andere UE von besonderem Interesse, UESI „Thrombozytopenie“ und wichtige UE nach SOC/PT). Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Inotersen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der schwerwiegenden Folgekomplikationen, deckt die überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eplontersen den großen klinischen Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen neuen Therapiealternative. Zusätzlich ermöglicht die nur einmal pro Monat und einfache, in häuslicher Umgebung durchführbare Applikation, eine niedrighschwellige Versorgung der Patient:innen, die Rücksicht auf die erheblichen Mobilitätseinschränkungen und Integrierbarkeit in den Alltag nimmt. Dadurch stellt Eplontersen eine wertvolle Erweiterung des Therapiespektrums bei hATTR-PN dar.

Aus den vorgenannten Gründen ist für Eplontersen ein Zusatznutzen zu attestieren, der jedoch mangels Verfügbarkeit direkt vergleichender Evidenz gegenüber der zVT Vutrisiran nicht quantifiziert werden kann.

Aus diesem Grund wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT Vutrisiran** abgeleitet. Diese Einstufung erfolgte, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine genauere Quantifizierung nicht zulässt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die ATTR ist eine seltene und aggressiv progrediente Erkrankung, die durch Ablagerungen von unlöslichen Fibrillen außerhalb der Zelle bedingt ist und multisystemisch in verschiedenen Geweben und Organen zu lebensbedrohlichen Funktionseinschränkungen führen kann. Bei der ATTR kommt es zur Aggregation des fehlgefalteten TTR-Proteins, aufgrund von altersbedingten Prozessen (bezeichnet als Wildtyp-ATTR) oder verschiedener Punktmutationen im TTR-Gen (bezeichnet als hATTR). Dies führt zu einer Vielzahl unterschiedlicher schwerwiegender Symptome, die das Leben der Patient:innen massiv beeinträchtigen. Die häufigste Manifestation der hATTR ist die distal aufsteigende (längenabhängige), periphere, sensomotorische Polyneuropathie. Diese spüren die Patient:innen u.a. als Taubheit in Händen und Füßen, zunehmende Muskelschwächen und Lähmungen sowie neuropathische Schmerzen und Gleichgewichtsstörungen. Diese schwerwiegenden Symptome sind letztlich häufig mit einer ausgeprägten Einschränkung der Mobilität verbunden (Rollstuhlgebundenheit, Bettlägerigkeit). Da es sich bei der hATTR um eine multisystemische Erkrankung handelt, treten häufige weitere schwerwiegende Symptome in anderen Organsystemen auf. So können die Patient:innen zusätzlich zur Polyneuropathie u.a. noch eine Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie) oder der Niere (Nephropathie), gastrointestinale Beeinträchtigungen oder einen pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) aufweisen. Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik dauert es in Deutschland etwa drei bis acht Jahre vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnose der hATTR-PN, in der die Patient:innen in Ungewissheit leben müssen, während sie mit der zum Teil schwerwiegenden Symptomatik zu kämpfen haben. In dieser Zeit kann die Krankheit ungehindert fortschreiten und irreversible Organschäden verursachen. Aufgrund des rapiden progredienten Charakters der Erkrankung versterben die Patient:innen bereits ca. fünf bis zehn Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome an Folgeerscheinungen, wie z.B. einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) oder Infektionen.

Die Zielpopulation von Eplontersen umfasst erwachsene Patient:innen mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2. Die Indikationsstellung für Eplontersen ist dabei unabhängig vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Genotyp sowie einer möglichen Vorbehandlung. Auch kann Eplontersen unabhängig von der phänotypischen Ausprägung der Erkrankung angewendet werden. Somit ist eine Behandlung mit Eplontersen für ein weites Spektrum von Patient:innen mit einer hATTR-PN indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aufgrund des aggressiv progredienten Verlaufes der hATTR-PN ist eine unmittelbar initiierte ursächliche medikamentöse Behandlung essenziell, um den Krankheitsprogress aufzuhalten. Daneben wurde lange Zeit eine Lebertransplantation empfohlen, da das TTR-Protein hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Diese Empfehlung verliert jedoch aufgrund neu verfügbarer, zielgerichteter medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten immer mehr an Relevanz.

Ein deutsch-österreichischer Expertenkonsensus zur medikamentösen Therapie der hATTR-PN stufte im Jahr 2021 sowohl Substanzen, welche die Bildung von Amyloid-Ablagerungen verhindern („*Silencer*“, Eplontersen, Patisiran, Inotersen, Vutrisiran), als auch Substanzen zur Stabilisierung des TTR-Tetramers im Blutplasma („*Stabilizer*“, Tafamidis-Meglumin) als gleichrangige Therapieoptionen ein. Mittlerweile empfehlen jedoch US-amerikanische Expert:innen und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie aufgrund besserer Wirksamkeit, „*Silencer*“ einzusetzen. Auch im klinischen Alltag werden in den letzten Jahren aufgrund ihrer überzeugenden Wirksamkeit ganz überwiegend „*Silencer*“ zur Behandlung der hATTR-PN eingesetzt.

Die bisher zugelassenen Wirkstoffe weisen verschiedene Einschränkungen auf, welche die pharmakologischen Wirkprinzipien, die Darreichungsform und die Verträglichkeit betreffen. So ist Tafamidis-Meglumin nur für einen kleinen Teil der Patient:innen zugelassen (nur Stadium 1) und bewirkt bei vielen Patient:innen keine ausreichende Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik. Dementsprechend gilt dieser Wirkstoff mittlerweile als nachrangige Therapieoption. Aufgrund der intravenösen Verabreichung wird Patisiran nur bei Patient:innen mit gutem Venenstatus angewendet. Außerdem ist eine zeitaufwendige Infusion einschließlich Prämedikation erforderlich, um infusionsbedingte Reaktionen zu reduzieren. Vutrisiran erfüllt zwar grundsätzlich die wesentlichen hATTR-PN-Therapieziele, die Verabreichung über eine Fertigspritze birgt jedoch im Vergleich zu einem Fertigen (Eplontersen-Verabreichung) Nachteile. Da die Verabreichung einer Fertigspritze, insbesondere für hATTR-PN-Patient:innen mit teils erheblichen Einschränkungen der Feinmotorik deutlich schwieriger ist als die Verabreichung über einen Fertigen, besteht in vielen Fällen trotz arzneimittelrechtlicher Zulassung der Selbstapplikation häufig eine Abhängigkeit von medizinischem Fachpersonal. Mit Inotersen ist eine Dauertherapie schwierig, weil wegen potenzieller UE wie z.B. Thrombozytopenie und Glomerulonephritis eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erforderlich ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den vorangehend dargestellten Limitationen ergibt sich für Patient:innen mit hATTR-PN in den Stadien 1 und 2 nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für weitere zielgerichtete, einfach in häuslicher Umgebung zu applizierende Therapien, die die Progredienz der hATTR-PN stoppen, die Symptomatik reduzieren, die Lebensqualität erhalten bzw. verbessern und gleichzeitig gut verträglich sind.

Eplontersen deckt diesen hohen therapeutischen Bedarf. Eplontersen wirkt der amyloidbedingten Schädigung der Nerven entgegen, stabilisiert die polyneuropathische Symptomatik und trägt bei guter Verträglichkeit zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Eplontersen kann monatlich, nach entsprechender Schulung, eigenständig zu Hause appliziert werden. Dadurch werden lange Anreisewege zum spezialisierten Zentrum vermieden. Da die Art der Anwendung im Rahmen dieser schwerwiegenden Erkrankung ein Entscheidungskriterium im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung ist, stellt Eplontersen eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patient:innen mit einer hATTR-PN dar und erweitert die bisherigen Therapieoptionen optimal.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	16-360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar	16-360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	361.468,08 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran (Amvuttra [®])	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	300.962,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahren ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg Eplontersen einmal im Monat.

Patienten, die mit Wainzua behandelt werden, wird eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IU bis 3000 IU Vitamin A pro Tag (jedoch nicht mehr) empfohlen (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach Symptombeginn begonnen werden (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis Wainzua versäumt wurde, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich angewendet werden. Die Anwendung soll in monatlichen Abständen ab dem Datum der letzten Dosis wieder aufgenommen werden; eine doppelte Dosis soll nicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² oder einer terminalen Nierenerkrankung nicht untersucht (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften) und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Patienten mit Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Art der Anwendung

Wainzua ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Wainzua ist ein Fertigpen, der nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist.

Die erste vom Patienten oder einer Betreuungsperson angewendete Injektion sollte unter Anleitung von einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen. Patienten und/oder Betreuungspersonen sollen in der subkutanen Anwendung von Wainzua geschult werden.

Der Fertigpen sollte mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank entnommen werden, um vor der Injektion Raumtemperatur zu erreichen. Andere Aufwärmmethoden dürfen nicht angewendet werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Die Lösung sollte farblos bis gelb erscheinen. Nicht verwenden, wenn vor der Anwendung Trübungen, Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden.

Wenn der Patient Wainzua selbst anwendet, soll die Injektion in den Bauch- oder Oberschenkelbereich erfolgen. Wenn eine Betreuungsperson die Injektion anwendet, kann auch die Rückseite des Oberarms dafür genutzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wainzua darf nicht in geprellte, empfindliche, gerötete oder verhärtete Haut, in Narben oder geschädigte Haut injiziert werden. Der Bereich um den Bauchnabel herum soll gemieden werden.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ aufgeführt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Liste der sonstigen Bestandteile genannten sonstigen Bestandteile.

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

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Wainzua den Vitamin-A(Retinol)-Spiegel im Serum unter den Normalwert senkt (siehe Pharmakodynamische Eigenschaften). Vor Einleitung einer Behandlung mit Wainzua müssen Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und alle okulären Symptome oder Anzeichen, die auf einen Vitamin-A-Mangel hinweisen, untersucht werden.

Patienten, die Wainzua erhalten, sollen eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IU (Frauen) bis 3000 IU (Männer) pro Tag (jedoch nicht mehr) einnehmen, um das potenzielle Risiko von okulären Symptomen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu reduzieren. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, einschließlich verminderter Sehfähigkeit bei Nacht oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder --ulzeration, Hornhautverdickung oder Hornhautperforation.

Während der ersten 60 Tage der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen verbunden sein. Daher muss vor Einleitung der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit). Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sind Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abzusetzen. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum sollten überwacht werden und sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Wainzua abzusetzen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Eplontersen (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften) kann sich auch nach Beendigung der Behandlung ein Vitamin-A-Mangel entwickeln. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, ob die Vitamin-A-Supplementierung während des ersten Trimenons einer ungeplanten Schwangerschaft fortgesetzt oder abgebrochen werden soll. Wenn die Vitamin-A-Supplementierung fortgesetzt wird, sollte die Tagesdosis 3000 IU pro Tag nicht überschreiten, da keine Daten vorliegen, die höhere Dosen unterstützen. Danach sollte wegen des erhöhten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikos eines Vitamin-A-Mangels im dritten Trimenon die Vitamin-A-Supplementierung mit 2500 IU bis 3000 IU pro Tag im zweiten und dritten Trimenon wieder aufgenommen werden, wenn sich der Vitamin-A-Spiegel im Serum noch nicht wieder normalisiert hat.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiterhin Wainzua erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Eplontersen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass sich durch eine Erhöhung der Vitamin-A-Supplementierung auf über 3000 IU pro Tag während der Schwangerschaft die Retinol-Spiegel im Serum korrigieren lassen. Eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,8-ml-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Wainzua reduziert den Plasmaspiegel von Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fötus entscheidend ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung ausreicht, um das Risiko für den Fötus zu verringern (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor Einleitung der Behandlung mit Wainzua ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn eine Frau schwanger werden möchte, sollten Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abgesetzt und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Behandlungsdosis mehr als 15 Wochen lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eplontersen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen des potenziellen Teratogenitätsrisikos durch unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel sollte Wainzua während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht angewendet werden. Im Falle einer Schwangerschaft sollte eine engmaschige Überwachung des Fötus und des Vitamin-A-Status durchgeführt werden, insbesondere im ersten Trimenon (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Eplontersen oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Es liegen keine Informationen bezüglich der Auswirkungen von Eplontersen auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Eplontersen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Eplontersen waren erniedrigtes Vitamin A (97 % der Patienten) und Erbrechen (9 % der Patienten).

Risk-Management-Plan

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Angaben der Fachinformation und des EU-RMP von Eplontersen (Wainzua®) hinausgehen.