

**Dokumentvorlage, Version vom
Beschluss vom 05.12.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eplontersen (Wainzua[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3A

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

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

Stand: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	65
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	70
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	71
3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	72
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vergleich der gebräuchlichsten Stadieneinteilungen der hATTR-PN	15
Tabelle 3-2: Prävalenz der hATTR bzw. hATTR-PN weltweit, in Europa und in ausgewählten endemischen Ländern.....	29
Tabelle 3-3: Prävalenz der hATTR-PN in nicht-endemischen Ländern	30
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der hATTR-PN basierend auf den vorherigen Nutzenbewertungen im AWG	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	49
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	56
Tabelle 3-14: Nebenwirkungen, die bei Eplontersen gemeldet wurden.....	65
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	67
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	68
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	70
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht der Pathophysiologie der hATTR	13
Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATTR	Transthyretin-vermittelte Amyloidose
ATTReuNET	<i>European Network for TTR-FAP</i>
AWG	Anwendungsgebiet
CTIS	<i>Clinical Trials in the European Union</i>
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
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>
I	Isoleucin
IU	<i>International Unit</i>
L	Leucin
MAH	<i>Marketing Authorisation Holder</i>
mBMI	<i>Modified Body Mass Index</i>
M	Methionin
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy</i>
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)

Abkürzung	Bedeutung
RNAi	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)-Interferenz
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
V	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
WIG2-Institut	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Am 13.11.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) statt. Dabei wurde vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [2]:

- Vutrisiran.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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 [2].

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

- Vutrisiran.

Da keine direkt vergleichende Studienevidenz gegenüber Vutrisiran vorliegt, wurde ein Vergleich gegenüber Inotersen, auf Basis der randomisierten Behandlungsphase der Zulassungsstudie NEURO-TTRransform, als bestverfügbare Evidenz im AWG dargestellt. Inotersen gehört ebenso wie Vutrisiran und Eplontersen zu der Wirkstoffklasse der sogenannten „Silencer“. Diese bewirken den Abbau der mRNA (*Messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) des Transthyretin (TTR)-Gens und verhindern so die Bildung des für die Entstehung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN¹) verantwortlichen TTR-Proteins [3, 4]. Dadurch wird die Neubildung von TTR-Amyloid-Ablagerungen in den 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 [3–6]. 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.

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

Nicht zutreffend.

¹ hATTR und ATTRv werden im vorliegenden Dossier synonym verwendet.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen wurden der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch, sowie der Fachinformation zu Eplontersen (Wainzua®) oder medizinisch-wissenschaftlicher Fachliteratur entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-232 04.12.2024.
3. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:22–31.
4. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023;30:18–26.
5. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol.* 2017;17:181. doi:10.1186/s12883-017-0948-5.
6. AstraZeneca GmbH. Clinical Study Report: A Phase 3 Global, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ION-682884 in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy (NEURO-TTRansform) 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie – eine aggressive, progrediente Erkrankung

Unter einer Amyloidose wird eine Gruppe von seltenen und chronischen Erkrankungen zusammengefasst, die durch Ablagerungen von unlöslichen Fibrillen außerhalb der Zelle in verschiedenen Geweben und Organen bedingt ist und dort oft zu lebensbedrohlichen Funktionseinschränkungen führen. Die häufigsten Formen der Amyloidose sind die Immunglobulin-Leichtketten-, die TTR-vermittelte- und die Amyloid-A-Amyloidose [1]. Bei der im AWG vorliegenden TTR-vermittelten Amyloidose (ATTR) kommt es zu einer Anreicherung und schließlich einer Aggregation des fehlgefalteten TTR-Proteins [2, 3]. Diese Fehlfaltung kann aufgrund von altersbedingten Prozessen auftreten (bezeichnet als Wildtyp-ATTR). Bei der genetisch bedingten ATTR, der sogenannten hereditären ATTR (hATTR), sind häufiger verschiedene Punktmutationen für die Ausprägung verantwortlich [4, 5]. Dabei unterscheiden sich die Lokalisation der Amyloid-Ablagerungen und die Symptomatik sowie deren Schwere in Abhängigkeit des jeweiligen Genotyps. Die kardiale Manifestation der hATTR ist mit einer L111M- (eine Aminosäuresubstitution – Leucin durch Methionin – in Position 111 des TTR-Proteins) und V122I-Mutation (eine Aminosäuresubstitution – Valin durch Isoleucin – in Position 122 des TTR-Proteins) assoziiert [6]. Eine der häufigeren Mutationen des TTR-Gens ist jedoch die V30M-Mutation (eine Aminosäuresubstitution – Valin durch Methionin – in Position 30 des TTR-Proteins), welche mit einer neurologischen Ausprägung, der Polyneuropathie, einhergeht [6–8]. Da die Verteilung der Mutationen regional verschieden und die Art der Mutation oft mit unterschiedlicher Symptomatik assoziiert ist, lassen sich je nach Land und Mutation unterschiedliche Angaben zum Manifestationsalter der Erkrankung finden. Durchschnittlich liegt das Manifestationsalter der hATTR-PN in Abhängigkeit des Genotyps zwischen dem dritten und vierten Lebensjahrzehnt bzw. im sechsten Lebensjahrzehnt. Die Patient:innen befinden sich demnach bei Ausbruch der Erkrankung im mittleren Lebensalter. Je nach Häufung der Erkrankung lassen sich die Länder, in denen die hATTR auftritt, in endemisch und nicht-endemisch unterscheiden. In den endemischen Ländern, wie z.B. in Portugal, tritt oft eine spezifische Mutation auf, die einen frühen Ausbruch der Krankheit (im Alter von ≤ 50 Jahren) zur Folge hat. Im Gegensatz dazu, tritt die Erkrankung in den nicht-endemischen Regionen, wozu auch Deutschland zählt, und selten auch in den endemischen Ländern, relativ häufig mit späterem Krankheitsbeginn (im

Alter von ≥ 50 Jahren) auf und äußert sich durch schwerwiegendere und heterogenere Symptomatik [9].

Die hATTR äußert sich oft aufgrund der unterschiedlichen Mutationen in einer Schädigung des Herzens oder der peripheren Nerven. Außerdem können auch andere Organe und Organsysteme betroffen sein, weshalb die hATTR als systemische Erkrankung bezeichnet wird [9, 10]. Bei der häufigsten Form der hATTR, der hATTR-PN, werden die motorischen, sensorischen und autonomen Nervenbahnen durch die aufgetretenen Amyloid-Ablagerungen geschädigt [6, 9]. Anfangs geht die hATTR-PN alleinig mit Muskelschwäche, sensorischen Beeinträchtigungen und neuropathischen Schmerzen einher. Außerdem kann sich die Erkrankung mit Gleichgewichtsstörungen und einem typischen Steppergang äußern. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind die Patient:innen zunächst auf Gehhilfen angewiesen. Aufgrund des rapiden progredienten Charakters der Erkrankung können sich die Patient:innen im weiteren Verlauf nicht mehr selbstständig fortbewegen und sind auf einen Rollstuhl angewiesen bzw. werden in der Folge bettlägerig [6]. Auch das Auftreten weiterer Symptome, wie z.B. einer Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie) oder der Niere (Nephropathie), einer gastrointestinalen Beeinträchtigung oder einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) ist im Krankheitsverlauf möglich [6, 9]. Deshalb sind symptomatische Patient:innen durch die Erkrankung in ihrem Leben massiv eingeschränkt und verlieren im Verlauf der Erkrankung – innerhalb weniger Jahre – zwangsläufig ihre Unabhängigkeit. So können sie ihren Beruf, ihre Freizeitaktivitäten und ihre alltäglichen Aufgaben zunehmend nicht mehr selbstständig ausüben und sind auf die Pflege von Angehörigen (Kindern oder (Ehe)-Partner:innen) oder Pflegepersonal angewiesen und das obwohl ihr Alter noch nicht so weit fortgeschritten ist [11, 12]. Da die aufgetretenen Organschäden irreversibel sind und unbehandelt rasch zum Tod führen können, ist eine frühzeitige Diagnose und eine schnelle Einleitung der medikamentösen Therapie für die Prognose essenziell [13]. Dies wird dadurch deutlich, dass die unbehandelten hATTR-PN-Patient:innen durch die Schädigung erst kleiner peripherer und später größerer Nervenbahnen bereits ca. fünf bis zehn Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome an Begleiterkrankungen, wie z.B. einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) oder Infektionen, versterben [14, 15].

Die Pathogenese der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

Bei der hier betrachteten speziellen Form der Amyloidose, der ATTR, lagert sich fehlgefaltetes TTR-Protein an. Dies wird durch das TTR-Gen kodiert [2, 3]. In der funktionell aktiven Form verbinden sich vier einzelne TTR-Moleküle in sogenannte Homotetramere [3, 16, 17].

Aufgrund von genetischen (bei der hATTR) oder altersbedingten Vorgängen (bei der Wildtyp ATTR) kommt es zur Verschiebung des TTR-Gleichgewichts von den löslichen Tetrameren hin zu instabilen, also zum Teil ungefalteten, einzelnen TTR-Molekülen (Monomere) [7, 17, 18]. Dadurch kann sich das TTR-Protein in einer fehlerhaften Form neu falten. Diese fehlgefalteten Monomere reichern sich als unlösliche Fäden, den Amyloid-Fibrillen, in unterschiedlichen Geweben und Organen an und verursachen damit die heterogene

Symptomatik. Häufig manifestiert sich die ATTR als Polyneuropathie oder Kardiomyopathie (Abbildung 3-1) [3, 16, 17].

Es gibt zwei Formen der ATTR [5]. Die sporadische Form, die Wildtyp-ATTR, wird oft durch altersbedingte Prozesse ausgelöst und betrifft demnach vornehmlich ältere Menschen über 80 Jahre. Für die Wildtyp-ATTR ist keine genetische Ursache bekannt. Die erblich bedingte Form, die hATTR, wird durch Mutationen des TTR-Gens vererbt und manifestiert sich in der Regel im jüngeren bis mittleren Lebensalter [4, 5].

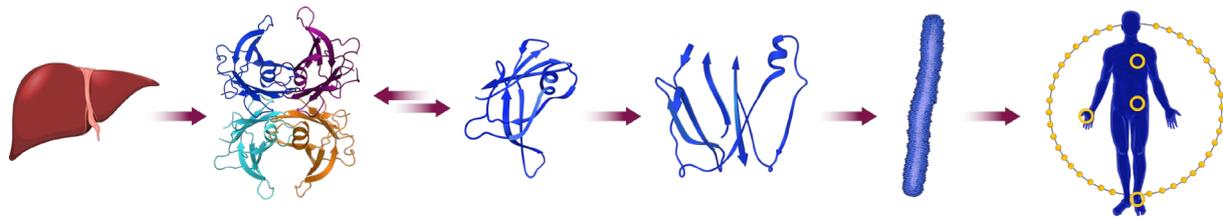


Abbildung 3-1: Übersicht der Pathophysiologie der hATTR

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [8, 19–24]

Die Ausbildung der hATTR wird durch diverse Mutationen des TTR-Gens begünstigt. Bislang wurden über 140 verschiedene Mutationen identifiziert, wobei davon die meisten Punktmutationen sind. Punktmutationen führen zum Austausch einzelner Aminosäuren in der Aminosäuresequenz. Eine der häufigsten Mutationen des TTR-Gens ist die V30M-Mutation, die in ungefähr 50% der hATTR-Fälle weltweit zu finden ist und mit einer neurologischen Manifestation, der hATTR-PN, in Verbindung steht [6–8]. Im Gegensatz dazu sind die L111M- und V122I-Mutationen primär mit einer kardialen Manifestation der Erkrankung assoziiert [6].

Die hATTR wird durch einen autosomal-dominanten Erbgang vererbt. Deshalb reicht eine genetische Veränderung bei einem Elternteil aus, um die Mutation mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Kinder zu vererben. Träger der Mutation weisen jedoch in der Regel bis zum Erwachsenenalter keine Amyloid-Ablagerung und somit auch keine Symptome der Erkrankung auf [6]. Die Penetranz, also die prozentuale Wahrscheinlichkeit, dass Personen mit dem entsprechenden Genotyp die Krankheit ausbilden, ist sehr variabel und kann für die V30M-Mutation in Abhängigkeit von der geografischen Region und der Herkunft der Patient:innen zwischen 5% und 80% betragen. Auch ist sie zwischen den Punktmutationen unterschiedlich [25]. Die Penetranz ist ein wichtiger prognostischer Faktor, ob und in welchem Maße die Symptome sichtbar werden und in welchem Alter die Symptome auftreten [13].

Das klinische Erscheinungsbild der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

Die hATTR-PN ist eine Krankheit mit vielen unterschiedlichen, überwiegend schwerwiegenden Symptomen, die das Leben der Patient:innen massiv beeinträchtigen [26–28]. Sie kann u.a. mit Funktionsstörungen einer oder mehrerer Nerven des peripheren Nervensystems, einer sogenannten peripheren (sensorischen und motorischen) Neuropathie

(Polyneuropathie), sowie einer Störung des autonomen Nervensystems, welches für Atmung, Verdauung und Stoffwechsel verantwortlich ist, einhergehen. Außerdem kann sich die hATTR-PN durch eine Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie) oder der Niere (Nephropathie), gastrointestinale Beeinträchtigungen (Diarrhö, Obstipation), Kachexie oder Erkrankungen der Augen äußern [6, 9].

Das Hauptsymptom der Erkrankung ist die Polyneuropathie

Die häufigste Manifestation der hATTR ist die distal aufsteigende (längenabhängige), periphere, sensomotorische Polyneuropathie [29]. Unter einer Polyneuropathie versteht man eine Störung von mehreren peripheren Nerven im Körper. Diese zeichnet sich durch die Schädigung von anfangs kleinen peripheren, sensorischen und motorischen Nerven aus, welche sich stetig zu größeren Nervenbahnen ausweitet. Daraus resultieren, mit Fortschreiten der Erkrankung, immer größere neurologische, sensorische und motorische Defizite, welche unbehandelt ca. fünf bis zehn Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome zum Tod führen [6, 14].

Die Schädigung der sensorischen Nervenfasern geht anfangs mit Symptomen wie u.a. Taubheit und spontanen Schmerzen [6, 18]. Die Patient:innen berichten von dem Gefühl kleiner Nadelstiche in den Extremitäten. Außerdem kann es zu Empfindungsstörungen kommen, sodass die Wahrnehmung von Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereizen beeinträchtigt ist [6]. Anfänglich können noch leichte Berührungen gespürt werden. Zunehmend fällt es den Patient:innen schwer, tiefe Empfindungen wahrzunehmen [6, 18]. Auch die neuropathischen Schmerzen nehmen zu und werden oft als brennend beschrieben. Meist verschlimmern sich die Beschwerden nachts und gehen mit einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit (Allodynie) einher [6].

Sind motorische Nervenbahnen betroffen, kommt es anfangs zu Gleichgewichtsstörungen und den typischen Gangbeschwerden. Aufgrund der kontinuierlichen Verschlechterung der Symptomatik sind die Patient:innen bereits früh im Krankheitsverlauf auf Gehhilfen angewiesen. Mit fortschreitender Progression können sich die Patient:innen schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. werden bettlägerig [6]. Diese Einschränkung der Mobilität wirkt sich besonders stark auf die Autonomie der Patient:innen aus [26, 27].

Aufgrund der zufälligen Verteilung von Amyloid im peripheren Nervensystem können sich Amyloid-Ablagerungen lokal ansammeln und, neben einer Störung der kleineren distalen Nerven, zu einem örtlich begrenzten Defizit eines Hirnnervs, eines Nervenstamms oder eines Nervengeflechts führen [6]. Dies kann u.a. zu einer Störung des Gesichtsnervs, des Hörnervs bzw. des Sehnervs führen. Patient:innen mit einer Schädigung des Hirnnervs haben Einschränkungen in der Mimik, beim Hören oder beim Sehen, was mit einer massiven Belastung einhergeht und im alltäglichen Leben mit großen Barrieren verbunden ist [30].

Die Einteilung der Krankheitsstadien basiert auf der Ausprägung der Polyneuropathie

Maßgeblich werden die Krankheitsstadien anhand der Bewegungseinschränkung durch die hATTR-PN beschrieben. Der Schweregrad der hATTR-PN kann mittels

zweier Klassifizierungssysteme eingeteilt werden: Zum einen mit der familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP)-Klassifikation und zum anderen mit dem *Polyneuropathy Disability (PND)-Score* [31].

Die FAP-Klassifikation berücksichtigt dabei hauptsächlich die Gehfähigkeit der Patient:innen. Patient:innen des Stadiums 1 benötigen keine Hilfe beim Gehen. Das Stadium 2 beschreibt Patient:innen, welche unter Zuhilfenahme von Gehhilfen eingeschränkt mobil sind. Patient:innen im Stadium 3 weisen die größten Beeinträchtigungen auf und sind auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig (Tabelle 3-1) [32, 33].

Eine neuere, differenziertere Einteilung kann über den *PND-Score* vorgenommen werden, welcher auf die Bewertung der sensorischen Beeinträchtigung, und der motorischen Funktion bei Muskelschwäche basiert. Das Stadium I beschreibt Patient:innen, welche Sensibilitätsstörungen aufweisen, aber noch gehfähig sind. Patient:innen im Stadium II sind ohne Gehhilfen nur noch eingeschränkt mobil. Im Stadium III sind die Patient:innen auf eine Gehhilfe (IIIa) oder zwei Gehhilfen (IIIb) angewiesen und haben eine hohe Beeinträchtigung der Mobilität. Ähnlich wie im Stadium 3 der FAP-Klassifikation sind Patient:innen des Stadiums IV bettlägerig oder benötigen einen Rollstuhl (Tabelle 3-1) [32, 34].

Tabelle 3-1: Vergleich der gebräuchlichsten Stadieneinteilungen der hATTR-PN

FAP-Klassifizierung nach [33]		PND-Score nach [34]	
	Klinisches Bild		Klinisches Bild
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen sind ohne Hilfsmittel gehfähig • Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert 	PND I	<ul style="list-style-type: none"> • Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität
		PND II	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen • Verschlechterung der neuropathischen Symptomatik 	PND IIIa	<ul style="list-style-type: none"> • Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
		PND IIIb	<ul style="list-style-type: none"> • Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig • Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik 	PND IV	<ul style="list-style-type: none"> • Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit

FAP: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie, PND: *Polyneuropathy Disability*

Das hier vorliegende AWG beinhaltet Patienten, welche eine hATTR-PN im Stadium 1 und 2 gemäß der FAP-Klassifikation aufweisen [35].

Die Beteiligung von anderen Organsystemen bei der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

Da die Ablagerung des Amyloids nicht auf das periphere Nervensystem beschränkt ist, können zum Teil weitere schwerwiegende Symptome in anderen Organsystemen hinzukommen (Abbildung 3-2) [10].

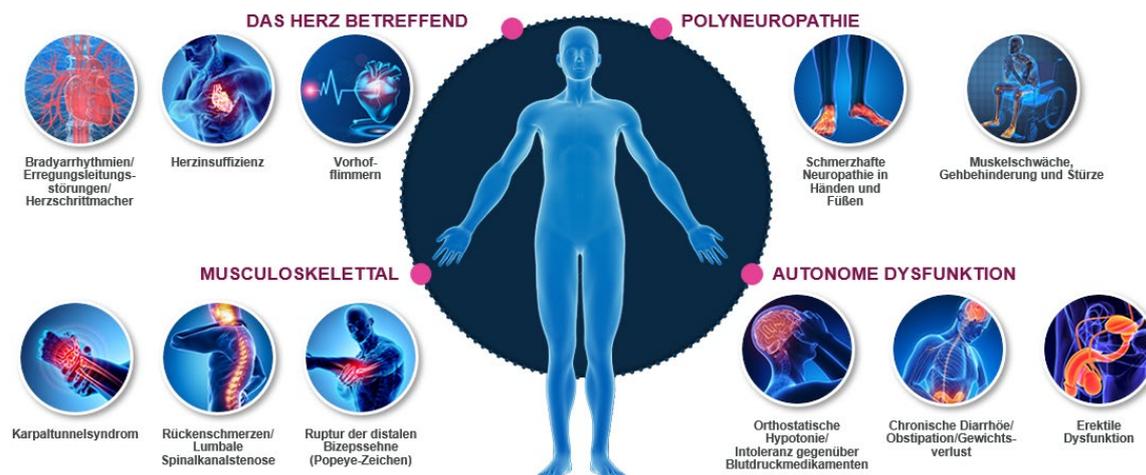


Abbildung 3-2: Übersicht der klinischen Manifestationen der hATTR

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [10, 36–38]

Zusätzlich zur Polyneuropathie kann es bei der hATTR-PN zur Beteiligung des autonomen Nervensystems kommen. Dies wird hauptsächlich durch Amyloid-Ablagerungen in der Schleimhaut, der *Submukosa*, der *Muscularis propria* und dem eigenständigen nervalen Netzwerk, welches sich entlang der gesamten Wand des Magen-Darm-Trakts zieht, verursacht. Dadurch werden Nerven geschädigt, die weitgehend der willkürlichen Kontrolle entzogen sind [6]. Beeinträchtigungen des autonomen Nervensystems umfassen Störungen der Sekretion des Schweißes (Anhidrose), der sexuellen Potenz, der gastrointestinalen Motilität (am häufigsten tritt Durchfall [Diarrhö] im Wechsel mit Verstopfung auf, aber auch das alleinige Auftreten von Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Stuhlinkontinenz), sowie einen übermäßigen Blutdruckabfall beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie) und eine neurogene Blase [6]. Diese Neuropathie tritt bei etwa 65 bis 75% der Patient:innen auf [7, 8]. Besonders die Einschränkungen aufgrund der Erkrankung des Gastrointestinaltrakts führen, neben der Einschränkung der Mobilität, zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität [28].

Außerdem kann eine örtlich begrenzte Neuropathie (Mononeuropathie) oder eine Erkrankung des zentralen Nervensystems bei systemischer Amyloidose auftreten, wodurch das tägliche Leben der Patient:innen schwerwiegend beeinträchtigt wird. Bei der fokalen Neuropathie sind meist die Handgelenke durch ein Karpaltunnelsyndrom betroffen [7, 18]. Das bilaterale

Karpaltunnelsyndrom tritt häufig Jahre vor der Beteiligung anderer Organe auf und gilt damit als frühes Warnzeichen. Die vereinzelt Manifestationen im zentralen Nervensystem können Demenz, Depression, Krampfanfälle, Hirninfarkte oder Blutungen, die auf eine Amyloidose in den kleinen Hirnhäuten zurückzuführen sind, auslösen. Diese Manifestation der hATTR-PN im zentralen Nervensystem hat tiefgreifende Folgen für das alltägliche Leben der Patient:innen, die deshalb rund um die Uhr auf Hilfe angewiesen sind [7].

Schwierigkeiten der Diagnosestellung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

Eine Diagnose der hATTR-PN ist oft schwierig, da die klinischen Manifestationen und der Krankheitsbeginn aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungen der Mutationen sehr vielfältig und unspezifisch sind [15, 32]. Es kommt erschwerend hinzu, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt und ärztliches Fachpersonal oft wenig Berührungspunkte mit der hATTR-PN hat. Deshalb werden Patient:innen entweder fehldiagnostiziert oder weiterüberwiesen. Eine Studie zeigte, dass die Patient:innen drei- bis viermal eine ärztliche Fachperson aufsuchten, bis sie letztlich eine Diagnose erhielten [15]. In Deutschland dauert es etwa drei bis acht Jahre von dem Auftreten der Symptome bis zur Diagnose der hATTR-PN, in der die Krankheit ungehindert fortschreitet und irreversible Organschäden verursacht. In dieser Zeit leben die Patient:innen in Ungewissheit, während sie mit der zum Teil schwerwiegenden Symptomatik zu kämpfen haben [32, 39, 40]. Jedoch ist eine frühzeitige Diagnose essenziell für die Prognose, da so den irreversiblen Organschäden durch das rasche Einleiten therapeutischer Maßnahmen entgegengewirkt und der rapide fortschreitende Krankheitsverlauf verlangsamt oder sogar aufgehalten werden kann [13].

Bei typischen Hinweisen auf eine Polyneuropathie sollte immer an eine hATTR-Erkrankung gedacht werden. Eine Diagnose der hATTR-PN kommt dann in Betracht, wenn die Patient:innen Symptome wie z.B. Taubheitsgefühl und Verlust des Temperaturempfindens aufweisen, denn dies können frühe Warnzeichen einer Polyneuropathie sein. Zusätzlich verstärken weitere Symptome den Verdacht auf eine hATTR-PN. Dazu zählen Störungen der sexuellen Potenz oder gastrointestinale Störungen, die auf eine autonome Neuropathie, hinweisen. Ein unerklärbarer Gewichtsverlust, ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom und/oder eine bestehende Familiengeschichte hinsichtlich der Amyloidose können zusätzlich zu den Symptomen einer Polyneuropathie Anhaltspunkte einer hATTR-PN sein. Ein Leistungsverlust kann ein Symptom einer Kardiomyopathie sein, was in Verbindung mit der Polyneuropathie Anzeichen der hATTR-PN sein können. Außerdem sollte eine hATTR-PN in Betracht gezogen werden, wenn bei den Patient:innen mit Anzeichen einer Polyneuropathie eine Erkrankung des Auges und der Niere auftreten [6, 39].

Zu Beginn der Diagnosestellung wird die ärztliche Fachperson zunächst eine ausführliche Anamnese durchführen, um Informationen über die familiäre Vorgeschichte und die aufgetretenen Symptome zu sammeln [13]. Dabei ist es wichtig, bei den Patient:innen eine gründliche neurologische, kardiologische und gastroenterologische Untersuchung durchzuführen, da die bestehende Symptomatik für die weitere Diagnostik erforderlich ist [6]. Zusätzlich zu der ausführlichen Anamnese können bildgebende Verfahren wie

Elektronenmikroskopie, Magnetresonanztomographie oder Positronenemissionstomographie helfen, Amyloid-Ablagerungen in verschiedenen Organen zu lokalisieren und den Schweregrad zu beurteilen [13]. Nach einem klinischen Verdacht sind positive Ergebnisse sowohl bei der histopathologischen als auch bei der genetischen Analyse entscheidend, um die hATTR-PN von anderen Neuropathien zu unterscheiden und um die genetische Variante zu spezifizieren. Ziel der histopathologischen Analyse ist der direkte Nachweis von Amyloid-Ablagerungen durch Biopsie an verschiedenen Gewebestellen [6]. Diese Untersuchung ist insbesondere bei Patient:innen, bei denen noch kein weiterer Amyloidose-Fall in der Familie bekannt ist oder andere Komorbiditäten für die Polyneuropathie verantwortlich sein könnten, hilfreich [13]. Am häufigsten werden Biopsien des Bauchfettgewebes, des Rektums, des *Nervus suralis*, der Speicheldrüse sowie des Myokards durchgeführt. Die Sensitivität der histopathologischen Analyse ist von verschiedenen Faktoren abhängig und sollte vorzugsweise von Referenzzentren oder erfahrenen Patholog:innen durchgeführt werden, um das Risiko einer Fehldiagnose zu minimieren. Nach der Biopsie kann mit Hilfe der Immunhistochemie bestätigt werden, dass das Amyloid aus dem TTR-Protein besteht [6]. Wenn in der Familie bereits bekannte Mutationen vorliegen, kann die Identifizierung der spezifischen Mutation die Diagnose erleichtern. Außerdem kann die Diagnose erst dann als bestätigt angesehen werden, wenn die genetischen Tests, insbesondere auf Mutationen im TTR-Gen, positiv ausfallen [13]. Bei Patient:innen, die keine familiäre Krankheitsgeschichte und/oder atypische Symptome aufweisen, ist die Sequenzierung des TTR-Gens erforderlich, um sowohl bekannte als auch neue amyloidogene Mutationen nachzuweisen [6]. Da die hATTR-PN eine erbliche Erkrankung ist, ist eine genetische Beratung unabdingbar [13].

Prognose für Patient:innen mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie ist schlecht

Aufgrund der großen genotypischen und phänotypischen Heterogenität variiert der Verlauf und somit die Prognose der hATTR. Dabei lassen sich sowohl krankheitsspezifische (wie z.B. der Mutationstyp) oder auch patientenindividuelle Faktoren (wie z.B. Geschlecht) bestimmen, welche den Verlauf der hATTR beeinflussen.

Der Krankheitsverlauf wird u.a. durch patientenindividuelle Faktoren wie z.B. eine verzögerte Diagnose, das Geschlecht und das Alter bei Krankheitsbeginn der Patient:innen beeinflusst. Ein besonders wichtiger Faktor, um den Verlauf der hATTR zu beeinflussen, ist die rechtzeitige Einleitung einer angemessenen Behandlung, da die hATTR-PN schnell voranschreitet und die Symptome schon frühzeitig im Krankheitsverlauf mit irreversiblen Folgeschäden verbunden sind, wenn sie nicht ausreichend kontrolliert werden [14, 31, 41]. Dabei zeigt sich, dass eine unbehandelte hATTR-PN bereits ca. fünf bis zehn Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome zum Tod führt [14]. Das Geschlecht und das Alter bei Krankheitsbeginn haben Einfluss auf den Phänotyp der hATTR-PN und damit Einfluss auf den Verlauf. So haben Männer durchschnittlich einen späteren Krankheitsbeginn (Alter >50 Jahre) und weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz auf [9]. Bei späterem Krankheitsbeginn im Vergleich zu einem frühen Ausbruch der Krankheit wurden schwerere neurologische und kardiale Befunde beobachtet, was auch mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist [9, 42, 43].

Zusätzlich zu den patientenindividuellen Faktoren beeinflusst der Mutationstyp die Manifestationen sowie das Manifestationsalter und hat einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung. Patient:innen mit einer V30M-Mutation, welche hauptsächlich mit einer Polyneuropathie assoziiert ist, weisen ein besseres Gesamtüberleben auf als Patient:innen mit V122I-Mutation und kardialer Manifestation [44]. Außerdem war in einer Untersuchung ein kurzes Zeitintervall zwischen dem Auftreten von neurologischen und gastrointestinalen Symptomen mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert. Die Folgen der gastrointestinalen Beschwerden sind Unterernährung und Kachexie, welche mit einem niedrigeren *modified Body Mass Index* (mBMI)² einhergehen und deshalb als prognostischer Faktor angesehen wird [45]. Auch die Penetranz hat einen indirekten Einfluss auf den Verlauf. Bei einer nicht vollständigen Penetranz der hATTR wird eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen berichtet. Außerdem beeinflusst die Penetranz das Manifestationsalter der Erkrankung und damit die Wahrscheinlichkeit, dass die Patient:innen zusätzlich zur hATTR-PN an Begleiterkrankungen erkrankt sind [9].

Zielpopulation von Eplontersen

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 [35]. Die Indikationsstellung für Eplontersen ist unabhängig vom Genotyp der Patient:innen sowie einer möglichen Vorbehandlung.

Fazit

Die häufigsten Manifestationen der hATTR sind Funktionsstörungen der peripheren Nerven (Polyneuropathie), sowie eine Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie). Bei der hATTR-PN leiden die Patient:innen an einer Schädigung der Nerven, die autonome Körperprozesse regulieren (autonome Neuropathie), einer Erkrankung der Niere (Nephropathie) oder des Auges, gastrointestinaler Beeinträchtigung bzw. einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) [6, 9]. Diese Symptome führen zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität [12, 28]. Im Verlauf der Erkrankung werden die Symptome immer stärker und einschränkender, weshalb es den Patient:innen zunehmend schwerer fällt, alltäglichen Aufgaben, Freizeitaktivitäten oder einer beruflichen Tätigkeit nachzugehen [12]. Da die Erkrankung schon, je nach Genotyp, zwischen dem dritten bis vierten Lebensjahrzehnt oder im sechsten Lebensjahrzehnt diagnostiziert und die Beeinträchtigungen durch die Erkrankung rasch sichtbar werden, sind die Patient:innen bereits im frühen Krankheitsverlauf trotz ihres mittleren Alters auf Hilfe einer pflegenden Person, meist ihrer Angehörigen ([Ehe-] Partner:innen, Kinder), angewiesen [11]. Dazu kommt die Angst der Patient:innen, dass sie ohne adäquate Behandlung eine rasche Progredienz der Erkrankung erleben und unbehandelt ca. fünf bis zehn Jahre nach Auftreten der ersten Symptome versterben [14]. Deshalb ist für diese Patient:innen eine zielgerichtete und wirksame sowie sichere Therapie unerlässlich, damit die heterogene schwerwiegende Symptomatik reduziert, die körperliche Funktionsfähigkeit stabilisiert und das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Verträglichkeit verlangsamt wird.

² Der mBMI wird durch die Multiplikation des *Body Mass Index* mit dem Serumalbuminwert (g/l) berechnet und gibt einen um die Flüssigkeitsansammlungen im Körper bereinigten *Body Mass Index* wieder [45].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Krankheitslast der Patient:innen mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie

Die hATTR-PN ist eine rasch fortschreitende Erkrankung, welche unbehandelt sehr schnell, meist aufgrund von Begleiterkrankungen, zum Tod führt [6, 10, 13, 14]. Aufgrund der Symptomatik (wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben) haben die Patient:innen Schwierigkeiten beim Greifen und Halten mit den Händen, beim Gehen oder Stehen, beim Steigen von Treppen oder auf Leitern oder beim Heben schwerer Gegenstände, was sie zunehmend bei der Ausübung ihres Berufs, ihrer Freizeitaktivitäten bzw. ihrer alltäglichen Aufgaben einschränkt. In einer einstündigen qualitativen Befragung von 17 Patient:innen mit hATTR-PN durch das Amyloidose-Zentrum an der medizinischen Fakultät der Universität Boston und dem Boston Medical Center wurde berichtet, dass Patient:innen aufgrund der Erkrankung durchschnittlich 21,9% der Arbeitszeit fehlten. Dabei führten die gastrointestinalen Funktionsstörungen und neuropathischen Schmerzen zu Fehlzeiten und Arbeitsunfähigkeit [26]. Zusätzlich gaben 48,3% der Patient:innen an, nicht in der Lage zu sein, typische Hausarbeiten zu erledigen [12]. Da die Patient:innen ihre alltäglichen Aufgaben nicht mehr selbständig bewältigen können, verlieren diese ihre Unabhängigkeit [12, 26]. Aufgrund der belastenden Symptomatik und der Einschränkungen im alltäglichen Leben weisen Patient:innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine schlechtere Lebensqualität, gemessen anhand der Fragebögen *Norfolk Quality of Life - Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN) und *EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D), auf [27].

Neben der Beeinträchtigung bei der Ausübung alltäglicher Dinge, führen die Symptome auch zu einer starken psychischen Belastung und sozialer Isolation. Bei der oben erwähnten Befragung des Bostoner Amyloidose-Zentrums gaben fast zwei Drittel der befragten Patient:innen an, nicht in der Lage zu sein, an Veranstaltungen mit Familie und/oder Freund:innen teilzunehmen. Ursachen dafür sind die Einschränkungen beim Gehen, gastrointestinale Funktionsstörungen, Fatigue und neuropathische Schmerzen. Deshalb können Freizeitaktivitäten nur schwer geplant werden und die Patient:innen gelten in ihrem Umfeld als unzuverlässig. Dies führt häufig zu einer sozialen Isolation der Patient:innen mit hATTR-PN [26].

Das Leben mit einer fortschreitenden und degenerativen Krankheit ist oft eine emotionale Belastung. Dabei empfinden Patient:innen besonders das Fortschreiten ihrer Symptome, den

weiteren Funktionsverlust, oder die Tatsache, dass sie ihre Arbeit aufgeben müssen, als belastend [26]. Viele symptomatische Patient:innen leiden deshalb an Angstzuständen und Depressionen. Auch Kinder und Jugendliche, die noch nicht wissen, dass sie Träger der genetischen Mutation sind, müssen sich in jungen Jahren mit den Symptomen der Krankheit auseinandersetzen, da die Erkrankung meist im mittleren Lebensabschnitt eines Elternteils ausbricht. Oft helfen die Kinder und Jugendlichen bei der Pflege der Eltern und müssen sich dadurch ständig mit der Bedrohung einer chronischen Krankheit und ihren Folgen auseinandersetzen. Dies führt in den Familien oft dazu, dass sich die asymptomatischen jungen Betroffenen bereits früh einer hohen Verantwortung ausgesetzt fühlen und es eine hohe emotionale Belastung bedeutet, wenn sie ihre Eltern ab dem 50. Lebensjahr pflegen müssen. Vor diesem Hintergrund können die Kinder von symptomatisch erkrankten Eltern schon vor dem Auftreten ihrer eigenen Symptome an Angstzuständen und Depressionen leiden [11].

Derzeitige Therapieoptionen für Patient:innen mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie

Therapieziele

Da sich bei der hATTR-PN kontinuierlich pathogene Amyloid-Fibrillen ablagern, ist eine frühzeitige Diagnose und eine entsprechende, unmittelbar initiierte, gezielte medikamentöse Behandlung der aggressiv progredient verlaufenden Erkrankung essenziell. Deshalb ist bis auf Weiteres das hauptsächliche Ziel der medikamentösen Therapie, weitere Nervenschäden durch die Amyloid-Ablagerungen bei guter Verträglichkeit zu verhindern. Dadurch werden die klinischen Symptome, die u.a. polyneuropathische Symptomatik und Gehfähigkeit umfassen, stabilisiert und die Progression verlangsamt oder gestoppt, was einen weitestgehend normalen Alltag der Patient:innen ermöglicht [46].

Therapieempfehlungen

Empfehlungen zu Therapieoptionen, neurologischem Untersuchungsmanagement und Standards in Deutschland und Österreich sind als Expertenkonsensus zusammengefasst. Die zwei Expertenkonsensus sehen sowohl medikamentöse Maßnahmen, welche die Bildung von Amyloid-Ablagerungen verhindern, als auch Behandlungen zur Linderung der Symptome, als adäquate Therapieoptionen vor. Eine Lebertransplantation wird noch als eine Therapieoption zur Behandlung der hATTR-PN empfohlen, verliert jedoch aufgrund der neuen zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten immer mehr an Relevanz [13, 46].

Die medikamentösen Strategien basieren auf den vor Eplontersen zugelassenen Wirkstoffen und umfassen zum einen eine gezielte Stabilisierung des TTR-Tetramers mit „*Stabilizern*“ und zum anderen die Reduktion der fehlerhaften Produktion des TTR-Proteins durch Translationsmodifizierung mit „*Silencern*“ [46].

Vor Zulassung der medikamentösen Therapien war die Lebertransplantation der Behandlungsstandard der hATTR-PN. Dabei kamen für diese Behandlung nur jüngere Patient:innen in frühen Krankheitsstadien infrage, da die Lebertransplantation u.a. mit einer lebenslangen Einnahme von Immunsuppressiva einhergeht und eine hohe gesundheitliche Belastung für die Patient:innen darstellt. Aufgrund des hochinvasiven Charakters dieser

Behandlung kann diese, seit der Zulassung der medikamentösen Therapien, nicht mehr als Behandlungsstandard angesehen werden [13, 46].

Die Auswahl des am besten geeigneten Therapiekonzeptes erfolgt unter Berücksichtigung patientenindividueller Gesichtspunkte. Dabei sind zur medikamentösen Behandlung der hATTR-PN neben Eplontersen, die Wirkstoffe Patisiran, Vutrisiran und Inotersen zur Behandlung der hATTR-PN der Stadien 1 und 2 in Deutschland zugelassen [35, 47–49]. Tafamidis-Meglumin hingegen kann nur bei Patient:innen im Stadium 1 eingesetzt werden [50].

Alle bis zur Zulassung von Eplontersen etablierten Wirkstoffe sind als Therapieoptionen gleichrangig durch die zwei deutschen Expertenkonsensus empfohlen. Jedoch gibt es erste Empfehlungen eines Expertenkonsensus aus den Vereinigten Staaten von Amerika und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass „*Silencer*“ zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollen [51, 52]. Bei der Entscheidung, welcher der zugelassenen Wirkstoffe bei der Behandlung zum Einsatz kommt, sollten u.a. die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien, die Darreichungsformen der verfügbaren Wirkstoffe und die Begleiterkrankungen sowie die Risikoprofile der einzelnen Patient:innen beachtet werden [13, 46].

Es gibt, neben Eplontersen, weitere medikamentöse Behandlungsoptionen für die Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

Tafamidis-Meglumin

Tafamidis-Meglumin ist seit 2011 in der Europäischen Union (EU) als *Orphan Drug* zur Behandlung der hATTR-PN für das Stadium 1 zugelassen [50].

Als „*Stabilizer*“ verhindert Tafamidis-Meglumin den Zerfall der Tetramere und somit die Bildung von Amyloid-Fibrillen [13]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis-Meglumin im Vergleich zu Placebo untersuchte die pivotale Studie Fx-005. Dabei wurden Patient:innen im durchschnittlichen Alter von 39,8 Jahren in den Tafamidis-Meglumin-Arm bzw. im durchschnittlichen Alter von 34,0 Jahren in den Placebo-Arm eingeschlossen. Die Patient:innen hatten bei Einschluss eine geringgradige neurologische Symptomatik mit durchschnittlichen *Neuropathy Impairment Scores - Lower Limbs* von 8,4 im Tafamidis-Meglumin-Arm bzw. 11,4 im Placebo-Arm (bei einer maximalen Skalenspanne von 88 Punkten) [53]. Aufgrund der geringen neurologischen Symptomatik und des jungen Alters bei Einschluss der Patient:innen in die Studie ist davon auszugehen, dass die Patient:innen einen frühen Krankheitsbeginn (im Alter <50 Jahren) der hATTR-PN aufwiesen und sich im Stadium 1 der Erkrankung befanden. Deshalb wurde Tafamidis-Meglumin auch nur für die Behandlung der hATTR-PN im Stadium 1 zugelassen [50]. In der deutschen Versorgungsrealität befinden sich viele Patient:innen jedoch häufig schon in einem zu weit fortgeschrittenen Stadium (Stadium 2), um mit Tafamidis-Meglumin behandelt werden zu können [52]. Tafamidis-Meglumin wird, im Gegensatz zu den anderen im AWG zugelassenen Wirkstoffen, oral verabreicht [50].

In der *Orphan Drug*-Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis-Meglumin fest. Ausschlaggebend dafür war die geringere Verschlechterung der neurologischen Beeinträchtigung (mittels *Neuropathy Impairment Score - Lower Limbs* erhoben) [54]. In der erneuten Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde Tafamidis-Meglumin im Vergleich zur zVT (Patisiran) kein Zusatznutzen durch den G-BA zugesprochen, da keine Evidenz vorgelegt werden konnte [55].

Patisiran

Patisiran ist seit 2018 in der EU als *Orphan Drug* zur Behandlung der hATTR-PN für die Stadien 1 und 2 zugelassen [49].

Als „*Silencer*“ wirkt Patisiran über das Prinzip der Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*, RNA)-Interferenz (RNAi) und hemmt somit die Synthese des TTR-Proteins, um folglich den Krankheitsprogress zu verhindern [13]. In der pivotalen Studie APOLLO wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Placebo untersucht. Das durchschnittliche Alter lag im Patisiran-Arm bei 58,0 Jahren und im Placebo-Arm bei 57,8 Jahren. Es wurden Patient:innen mit einer hATTR-PN Erkrankung in den Stadien 1 oder 2 unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation eingeschlossen [56]. Daher wurde Patisiran zur Behandlung der hATTR-PN in den Stadien 1 und 2 zugelassen [49]. Patisiran wird als Infusion (80-minütige Dauer) gegeben. Vor jeder Behandlung muss eine Prämedikation mindestens 60 Minuten vor der Infusion verabreicht werden, um infusionsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) entgegenzuwirken [56]. Dadurch müssen Patient:innen regelmäßige und zeitintensive Arztbesuche, oft in spezialisierten Zentren, auf sich nehmen. Dies ist für Patient:innen mit eingeschränkter Mobilität eine hohe Belastung. Auch wird durch den hohen zeitlichen Aufwand und die dadurch eventuell hinzunehmenden Fehlzeiten bei der Arbeit den noch berufstätigen Patient:innen die Ausübung ihres Berufes erschwert.

In der *Orphan Drug*-Nutzenbewertung stellte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Patisiran fest. Dies begründete sich auf den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen der Endpunkte, die die Ganggeschwindigkeit (mittels 10-Meter-Gehtest), den Gesundheitszustand (mittels *European Quality of Life 5 Dimensions* Visuelle Analogskala) und den Invaliditätsgrad (mittels *Rasch-Built Overall Disability Score*) beschreiben. Es lagen ebenfalls statistisch signifikante Vorteile in der krankheitsspezifischen Lebensqualität (mittels Norfolk-QoL-DN) vor [57]. In der erneuten Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde Patisiran im Vergleich zur zVT (Vutrisiran) ein geringerer Nutzen durch den G-BA zugesprochen. Dies begründet sich auf den statistisch signifikanten Nachteilen von Patisiran bei den Endpunkten schwere UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und bei mehreren spezifischen UE [58].

Vutrisiran

Vutrisiran ist seit 2022 in der EU als *Orphan Drug* zur Behandlung der hATTR-PN für die Stadien 1 und 2 zugelassen [48].

Vutrisiran ist ein „*Silencer*“, der über RNAi wirkt und zudem an ein N-Acetylgalactosamin gebunden ist, um die Aufnahme in die Leberzellen zu ermöglichen. Ähnlich wie Patisiran hemmt es die Synthese des TTR-Proteins überwiegend [13]. Die pivotale Studie HELIOS-A untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran. Auch wurde in dieser Studie ein prädefinierter Vergleich von Vutrisiran und einer externen Placebo-Kohorte durchgeführt. Die eingeschlossenen Patient:innen wiesen ein durchschnittliches Alter von 57,8 Jahren im Vutrisiran-Arm bzw. 58,0 Jahren im Patisiran-Arm auf. Zudem hatten die eingeschlossenen Patient:innen insgesamt 22 verschiedene Mutationen im TTR-Gen [59]. Deshalb wurde Vutrisiran für die hATTR-PN unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutation zugelassen [48]. Vutrisiran wird als subkutane Injektion in einer Fertigspritze verabreicht [48]. 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 (Eplontersen-Verabreichung), besteht in vielen Fällen trotz arzneimittelrechtlicher Zulassung der Selbstapplikation häufig eine Abhängigkeit von medizinischem Fachpersonal.

In der Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zVT (Patisiran) fest. Als Begründung wurden die statistisch signifikanten Vorteile von Vutrisiran gegenüber Patisiran bei den UE angegeben. Besonders bei den schweren UE, den SUE und den spezifischen UE konnten Vorteile gezeigt werden [60].

Inotersen

Inotersen ist seit 2018 in der EU als *Orphan Drug* zur Behandlung der hATTR-PN für die Stadien 1 und 2 zugelassen [47].

Dieser Wirkstoff ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches als „*Silencer*“ selektiv an die TTR-mRNA bindet und deren Abbau bewirkt [13]. Die pivotale Studie NEURO-TTR untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotersen. Dabei wurden Patient:innen mit einem durchschnittlichen Alter von 59,0 Jahren im Inotersen-Arm und 59,5 Jahren im Placebo-Arm eingeschlossen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen in den Stadien 1 oder 2 sein [61]. Aufgrund der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen wurde Inotersen unabhängig von der Mutation im TTR-Gen für die Behandlung der hATTR-PN in den Stadien 1 oder 2 zugelassen [47]. Inotersen wird als subkutane Injektion verabreicht. Dabei soll die erstmalige Gabe durch das medizinische Fachpersonal verabreicht werden, um die Patient:innen in der Applikation zu schulen und eine Verabreichung zu Hause zu ermöglichen [47]. In der Studie NEURO-TTR traten relevante UE wie z.B. Thrombozytopenie oder auch Glomerulonephritis auf, weshalb Inotersen für Patient:innen mit Niereninsuffizienz, einem erhöhten Blutungsrisiko oder Knochenerkrankungen nur mit Vorsicht verabreicht werden soll [61].

In der *Orphan Drug*-Nutzenbewertung stellte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Dies beruht auf dem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (in der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“

des *Short Form (36) Health Survey*). Gleichzeitig konnte aber auch ein Nachteil für Inotersen in Bezug auf die UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, gezeigt werden [62].

Fazit

Grundsätzlich kommen zur Behandlung der hATTR-PN im Stadium 1 und 2 die Wirkstoffe Patisiran, Vutrisiran und Inotersen infrage [47–49]. Der Wirkstoff Tafamidis-Meglumin kann nur bei Patient:innen im Stadium 1 der hATTR-PN angewendet werden [50]. Alle Wirkstoffe haben relevante Limitationen. Deshalb sollten bei der Wahl der Therapieoption patientenindividuelle Gesichtspunkte, also eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, und die unterschiedlichen Darreichungsformen der verfügbaren Wirkstoffe einbezogen werden [46, 63].

Die bisherigen medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Eplontersen weisen relevante Limitationen auf

Aktuell müssen die Patient:innen bei der Behandlung der hATTR-PN verschiedene Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Therapieoptionen hinnehmen. So ist eine Therapie mit Tafamidis-Meglumin nur für einen kleinen Teil der Patient:innen zugelassen (nur Stadium 1). Tafamidis-Meglumin gehört zu der Wirkstoffklasse der „*Stabilizer*“. Es stabilisiert die TTR-Tetramere im Blutplasma und verhindert dadurch die Bildung von Monomeren. Es bilden sich weniger unlösliche Amyloid-Fibrillen [13, 46]. Jedoch werden weiterhin Wildtyp- und mutierte TTR-Proteine synthetisiert, wodurch neurotoxische TTR-Oligomere akkumulieren [50, 64]. Deshalb bewirkt Tafamidis-Meglumin bei vielen Patient:innen keine ausreichende Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik und erfüllt somit die hATTR-PN-Therapieziele nur teilweise.

„*Silencer*“ wie Patisiran, Vutrisiran und Inotersen binden selektiv an die TTR-mRNA, bewirken deren Abbau und hemmen die direkte Bildung des für die Entstehung der hATTR-PN verantwortlichen TTR-Proteins [13, 46]. Die Zulassungsstudien zeigten, dass eine Hemmung der Synthese zu einer Stabilisierung der Symptomatik führt [47–49]. Außerdem vermeiden „*Silencer*“ die Bildung von neurotoxischen Oligomeren [64]. Daher könnten „*Silencer*“ eine effektivere Therapieoption als „*Stabilizer*“ für die Behandlung der hATTR-PN darstellen.

Aufgrund der intravenösen Verabreichung von Patisiran wird dieser Wirkstoff nur bei Patient:innen mit gutem Venenstatus angewendet. Es besteht das Risiko einer versehentlichen Gabe in das umgebende Armgewebe (Paravasation) oder einer Venenentzündung (Phlebitis) [56]. Die Patient:innen müssen außerdem eine zeitaufwendige Infusion einschließlich Prämedikation auf sich nehmen, um infusionsbedingte Nebenwirkungen zu reduzieren.

Vutrisiran erfüllt zwar grundsätzlich die wesentlichen hATTR-PN-Therapieziele, die Verabreichung über eine Fertigspritze birgt jedoch im Vergleich zu einem Fertigpen (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 Fertigpen, besteht in vielen Fällen trotz arzneimittelrechtlicher Zulassung der Selbstapplikation häufig eine Abhängigkeit von medizinischem Fachpersonal.

Das Sicherheitsprofil von Inotersen sollte in der patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden.

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 an weiteren zielgerichteten Therapien, die die patientenindividuellen hATTR-PN-Therapieziele erfüllen und einfach in häuslicher Umgebung appliziert werden können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Eplontersen

Für Patient:innen in der Zielpopulation von Eplontersen, d.h. Erwachsene mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 in Verbindung mit einer hATTR, stehen medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung: Tafamidis-Meglumin (nur Stadium 1), Patisiran, Vutrisiran und Inotersen [47–50]. Alle Wirkstoffe sind in den deutschen Therapieempfehlungen als gleichrangig angesehen [13, 46]. Jedoch gibt es erste Empfehlungen eines Expertenkonsensus aus den Vereinigten Staaten von Amerika und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, dass „*Silencer*“ zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollen [51, 52]. Dabei sollte sich das patientenindividuell am besten geeignete Therapiekonzept an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen der einzelnen Patient:innen orientieren [52]. Zudem ist auch die Art der Anwendung der verschiedenen Arzneimittel zu berücksichtigen.

Alle etablierten Wirkstoffe weisen verschiedene Limitationen in Bezug auf ihre pharmakologischen Wirkprinzipien, die Darreichungsform und Nebenwirkungen auf. Dementsprechend sind für dieses Patientenkollektiv neue Behandlungsoptionen notwendig, die das Therapiespektrum bei dieser heterogenen Erkrankung im Sinne einer patientenindividuellen Therapiestrategie erweitern.

Mit Eplontersen ist nun ein weiterer Wirkstoff zur systemischen Therapie der hATTR-PN in den Stadien 1 und 2 zugelassen. Dieser Wirkstoff gehört zu der pharmakologischen Wirkstoffklasse der „*Silencer*“. Dabei bindet Eplontersen als Antisense-Oligonukleotid mit analoger Basensequenz wie Inotersen an die mRNA des TTR-Gens und verhindert somit die fehlerhafte Produktion des TTR-Proteins durch Translationsmodifizierung. Wie in Modul 4A dieses Dossiers dargelegt, kann Eplontersen die Therapieziele der progredienten Erkrankung adressieren. So zeigte sich in der pivotalen Studie NEURO-TTRansform nicht nur im Vergleich zu Placebo, sondern auch im Vergleich zu Inotersen, dass die Konzentration des Serum TTR durch die Verabreichung von Eplontersen statistisch signifikant verringert werden kann. Der durchschnittliche TTR-Serumwert konnte nach 66 Wochen im Vergleich zu Placebo um 70% reduziert werden. Dadurch können die für die Entstehung der hATTR-PN verantwortlichen Amyloid-Ablagerungen effektiv verhindert werden. Auch zeigte sich gegenüber Inotersen eine Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik und der Gehfähigkeit, sowie eine Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies kann durch die Ergebnisse im Vergleich zu Placebo bestätigt werden. Dabei zeigte sich gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik und der Mobilität über 66 Wochen. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte Eplontersen gegenüber Placebo signifikante Vorteile zeigen.

Obwohl Inotersen und Eplontersen den gleichen zellulären Mechanismus nutzen, unterscheiden sie sich in ihrer molekularen Beschaffenheit. Dies führt dazu, dass Eplontersen eine bedeutend bessere Verträglichkeit als Inotersen aufweist, was durch die Ergebnisse der pivotalen Studie NEURO-TTRansform bestätigt werden konnte. Dabei zeigte sich für Eplontersen ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Inotersen bei den Gesamtraten der UE und den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI). Auch im Vergleich zu Placebo zeigte Eplontersen ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, auch nach einer Behandlungszeit von 66 Wochen.

In der Gesamtschau ergibt sich, dass Eplontersen der für die Erkrankung ursächlichen Schädigung der Nervenbahnen entgegenwirkt, eine Stabilisierung der polyneuropathischen Symptomatik bewirkt und bei guter Verträglichkeit zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt. Somit adressiert Eplontersen die Therapieziele bei der Behandlung von hATTR-PN, einer aggressiv progredienten Erkrankung.

Neben der Erfüllung der Therapieziele ist Eplontersen einfach, nach entsprechender Schulung, eigenständig zu Hause applizierbar. Dadurch können größere Anreisewege zu den medizinischen Institutionen (Arztpraxis oder spezialisiertes Zentrum), welche eine hohe Belastung für die Patient:innen darstellen, vermieden werden. Auch können die Patient:innen durch eine Verabreichung in häuslicher Umgebung möglichst lange berufstätig bleiben, da weite Anreisewege und dementsprechend auch mögliche Fehltag bei der Arbeit vermieden werden. Außerdem wird durch die Verabreichung von Eplontersen zu Hause kaum medizinisches Fachpersonal in Anspruch genommen, was zu einer Ressourcenentlastung im Gesundheitssystem beiträgt.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass Eplontersen eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patient:innen mit einer hATTR-PN ist. Dabei erfüllt Eplontersen die Therapieziele der Behandlung der hATTR-PN. Dies kann dadurch gezeigt werden, dass Eplontersen eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen gegenüber Inotersen aufweist. Zusätzlich zeigt sich ein Vorteil für Eplontersen (Fertigpen) gegenüber Vutrisiran (Fertigspritze) und Patisiran (Infusion) in der Art der Anwendung. Diese stellt im Rahmen dieser schwerwiegenden Erkrankung ein Entscheidungskriterium im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung dar. Deshalb stellt Eplontersen eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patient:innen mit einer hATTR-PN dar und erweitert die bisherigen Therapieoptionen optimal.

Fazit

Die hATTR-PN ist eine rasch fortschreitende und bislang nicht heilbare Erkrankung aufgrund von Amyloid-Ablagerungen. Deshalb ist das Ziel der Therapie bei einem guten Nutzen-Risiko-Profil diese Ablagerungen zu verhindern und den ansonsten immer schwerer werdenden Verlauf der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen.

Die etablierten Therapieoptionen weisen Limitationen hinsichtlich ihres Wirkmechanismus, ihrer Nebenwirkungen bzw. ihrer Applikationsart auf. Aufgrund der Heterogenität und der

Schwere der Erkrankung bedarf es weiterer Therapieoptionen, die für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung zur Verfügung stehen und den Bedarf entsprechend adressieren. Eplontersen ist eine neue Therapieoption, die aufgrund ihres Wirkmechanismus eine überzeugende Wirksamkeit, ein gutes Verträglichkeitsprofil und eine einfache, zu Hause durchführbare, Applikation bietet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Eplontersen (Wainzua®) wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [35].

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz weltweit, in Europa und Deutschland

Publikationsbasierte Prävalenz und Inzidenz der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (mit Polyneuropathie) weltweit, in Europa und in endemischen Regionen

Um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der hATTR bzw. hATTR-PN zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. In diesem Rahmen wurden vier epidemiologische Studien identifiziert, mit denen eine Aussage zur Häufigkeit der Erkrankung weltweit, in Europa und in endemischen Regionen, wie z.B. den Regionen Kumamoto und Nagano in Japan, in Portugal und in Schweden, getroffen werden können (Tabelle 3-2). Publikationsbasierte Schätzungen gehen von einer weltweiten Prävalenz von ca. 5.526 bis 10.186 Menschen aus [65]. Für Europa wird eine Prävalenz der hATTR von 0,52 pro 100.000 mit einer Inzidenz von 0,03 pro 100.000 Einwohner:innen angegeben [66].

Tabelle 3-2: Prävalenz der hATTR bzw. hATTR-PN weltweit, in Europa und in ausgewählten endemischen Ländern

Quelle	Datenbasis	Region	Bezugszeitraum	Studien-Population	Prävalenz pro 100.000
Weltweit					
Schmidt et al. 2018 [65]	Meta-Analyse ^a	Weltweit	2005-2015	Symptomatische hATTR-PN-Patient:innen	0,12-0,22
Endemische Regionen					
Amyloidosis Research Consortium [66]	Informationsmaterial ^b	Europa	2021	hATTR-Patient:innen	0,52
Kato-Motozaki et al. 2008 [67]	Routinedaten des japanischen Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt ^c	Kumamoto und Nagano in Japan ^f	2005	hATTR-PN-Patient:innen	10,1-12,2
Parman et al. 2016 [9]	Semistrukturierter Fragebogen des ATTReuNET für 10 europäische Länder ^d	Schweden	2014	Symptomatische hATTR-PN-Patient:innen	2,60
Parman et al. 2016 [9]	Semistrukturierter Fragebogen des ATTReuNET für 10 europäische Länder ^e	Portugal	2014	Symptomatische hATTR-PN-Patient:innen	19,23
<p>a: In der vorliegenden Publikation wurden 10 Studien zur weltweiten Prävalenz eingeschlossen. Dadurch wurden Daten von 4.582,3 Millionen Menschen ausgewertet. Davon wiesen 5.526 und 10.186 Patient:innen eine hATTR-PN auf.</p> <p>b: Es wurden keine Angaben zur Grundgesamtheit dargestellt.</p> <p>c: In jedem Jahr von 2003-2005 waren 1.007-1.078 Patient:innen in das Register eingetragen. Für 60,7-65,5% der registrierten Patient:innen waren klinische Daten verfügbar.</p> <p>d: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 9,6 Millionen Menschen wurden im Bezugszeitraum 250 symptomatische Patient:innen mit einer Diagnose hATTR-PN identifiziert.</p> <p>e: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 10,4 Millionen Menschen wurden im Bezugszeitraum 2.000 symptomatische Patient:innen mit einer Diagnose hATTR-PN identifiziert.</p> <p>f: In Japan gibt es große regionale Unterschiede. Die Regionen Kumamoto und Nagano werden als endemisch gewertet, obwohl Japan eine nicht-endemische Region ist.</p> <p>ATTReuNET: <i>European Network for TTR-FAP</i>; hATTR: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie</p>					

Schmidt et al. 2018

Die systematische Recherche umfasst Publikationen der Jahre 2005 bis einschließlich 2015, welche in den folgenden Online-Referenzdatenbanken veröffentlicht wurden: Embase, PubMed, SCOPUS und *Web of Science*. Zusätzlich wurden die Protokolle der folgenden fünf

Konferenzen gesichtet: (a) *First European Congress* über die hereditäre ATTR-Amyloidose 2015; (b) Internationale Gesellschaft für Amyloidose 2010, 2012 und 2014; (c) Internationales Symposium über familiäre amyloidotische Polyneuropathie 2013. Dabei wurden nur Protokolle und Publikationen eingeschlossen, die Aussagen über epidemiologische Kennzahlen beinhalten. Aus der Literatur wurde die Prävalenz für endemische und nicht-endemische Länder extrahiert. Für Länder mit gemeldeten hATTR-PN-Fällen, aber ohne veröffentlichte Prävalenzschätzungen, wurde die Prävalenz extrapoliert. Für die Weltbevölkerung konnte eine Prävalenz von 0,12 bis 0,22 pro 100.000 Einwohner:innen von 2005-2015 bestimmt werden (Tabelle 3-2) [65].

Amyloidose Research Consortium 2021

In dem Informationsmaterial des *Amyloidose Research Consortium* wurde die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung der hATTR dargestellt. Für die hATTR wurde in dieser Literatur eine Prävalenz von 0,52 pro 100.000 Einwohner:innen für das Bezugsjahr 2021 für die Bevölkerung in Europa dargestellt (Tabelle 3-2) [66].

Kato-Motozaki et al. 2018

Die Publikation gibt für die endemischen Regionen Kumamoto und Nagano in Japan für das Bezugsjahr 2005 eine Prävalenz zwischen 10,1 und 12,2 pro 100.000 Einwohner:innen für Patient:innen mit hATTR-PN an (Tabelle 3-2) [67].

Parman et al. 2016

Im Vorfeld der Sitzung des *European Network for TTR-FAP* (ATTReuNET) wurde für zehn europäische Länder ein semistrukturierter Fragebogen von 15 Mitgliedern ausgefüllt. Dabei wurde für jedes Land die Anzahl der diagnostizierten und symptomatischen sowie der asymptomatischen Patient:innen mit hATTR-PN bestimmt. Dadurch konnte insgesamt eine Prävalenz von 19,23 bzw. 2,60 pro 100.000 Einwohner:innen für die endemischen Regionen Portugal und Schweden für symptomatische Patient:innen mit hATTR-PN im Bezugsjahr 2014 bestimmt werden (Tabelle 3-2) [9].

Publikationsbasierte Prävalenz und Inzidenz der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie in Deutschland

Durch eine orientierende Literatursuche konnten vier Publikationen für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz identifiziert werden. Dabei konnte eine geschätzte Prävalenz zwischen 0,03 und 0,36 pro 100.000 Einwohner:innen für die nicht-endemische Region Deutschland identifiziert werden (Tabelle 3-3) [39, 40]. Es konnten für Deutschland keine Inzidenzen durch die Literatursuche dargestellt werden.

Tabelle 3-3: Prävalenz der hATTR-PN in nicht-endemischen Ländern

Quelle	Datenbasis	Land	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz pro 100.000
Parman et al. 2016 [9]	Semistrukturierter Fragebogen des ATTReuNET für 10	Deutschland	2014	Symptomatische hATTR-PN Patient:innen	0,15

	europäische Länder ^a				
Damy et al. 2022 [68]	Registerstudie ^b	Deutschland	2016	hATTR-PN Patient:innen	0,05
Hund et al. 2018 [39]	Befragung von Behandlungszentren ^c	Deutschland /Österreich	2016	hATTR-PN Patient:innen	0,32-0,36
Waddington-Cruz et al. 2019 [40]	Systematische Literatursuche ^d	Deutschland	2005-2016	hATTR-PN Patient:innen	0,03
<p>a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 80,5 Millionen Menschen im Jahr 2016 wurden im Bezugszeitraum 120 symptomatische Patient:innen mit einer Diagnose hATTR-PN identifiziert.</p> <p>b: In diesem Register wiesen 39 Patient:innen neurologische Symptome auf. Diese Patientenzahl wurde auf die Gesamtbevölkerung (82,5 Millionen Menschen) im Bezugsjahr in Deutschland hochgerechnet.</p> <p>c: In dieser Untersuchung wurden zwischen 350 und 400 Patient:innen identifiziert. Es wurde beschrieben, dass ca. 75% der Patient:innen neurologische Symptome aufwiesen. Deshalb konnten zwischen 263 und 300 Patient:innen mit einer hATTR-PN identifiziert werden. Dies wurde auf die Gesamtbevölkerung (82,5 Millionen Menschen) in Deutschland im Bezugsjahr hochgerechnet.</p> <p>d: Durch die systematische Literatursuche konnten 26 Patient:innen mit hATTR-PN, ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 82,5 Millionen Menschen im Bezugsjahr, identifiziert werden.</p> <p>ATTReUNET: <i>European Network for TTR-FAP</i>; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie</p>					

Parman et al. 2016

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, wurden im Zusammenhang mit der Sitzung des ATTReUNET epidemiologische Kennzahlen durch einen semistrukturierten Fragebogen bestimmt. Dabei konnte für Deutschland für das Bezugsjahr 2014 eine Prävalenz von 0,15 pro 100.000 Einwohner:innen für symptomatische Patient:innen mit hATTR-PN identifiziert werden (Tabelle 3-3) [9].

Damy et al. 2022

THAOS ist die größte laufende, weltweite Längsschnitt-Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Unterschieden im Krankheitsbild, Diagnose und Krankheitsverlauf der hATTR-PN. Diese Studie soll geografische Unterschiede in der Präsentation, Diagnose und dem natürlichen Verlauf der Krankheit zeigen. Dabei wurden alle symptomatischen Patient:innen in die Analyse einbezogen, welche eine bestätigte Wildtyp-TTR-Amyloidose oder hATTR aufwiesen, im THAOS-Register eingeschrieben waren und aus europäischen Regionen stammten. Im Januar 2016 waren 1.417 Betroffene aus neun europäischen Ländern in das Register eingeschlossen. Durch diese Registerstudie konnte eine Prävalenz von 0,05 pro 100.000 Einwohner:innen für deutsche Patient:innen mit hATTR-PN für das Bezugsjahr 2016 bestimmt werden (Tabelle 3-3) [68].

Hund et al. 2018

Im Jahr 2016 wurde eine Befragung in deutschen und österreichischen Zentren, die sich mit der Diagnostik und Behandlung der ATTR beschäftigen, durchgeführt. Im Rahmen dieser

Auswertung wurde eine Prävalenz für Patient:innen mit hATTR-PN zwischen 0,32 und 0,36 pro 100.000 Einwohner:innen für Österreich und Deutschland berichtet (Tabelle 3-3) [39].

Waddington-Cruz et al. 2019

In dieser systematischen Recherche zu epidemiologischen Kennzahlen wurde nach Literatur gesucht, welche im Zeitraum von 2005 bis einschließlich 2016 in den Online Referenzbanken Embase, PubMed, SCOPUS und *Web of Science* veröffentlicht wurde. Zusätzlich wurden die Protokolle der folgenden fünf Konferenzen gesichtet ([a] *First European Congress* über hereditäre ATTR-Amyloidose 2015; [b] Internationale Gesellschaft für Amyloidose 2010, 2012 und 2014; [c] Internationales Symposium über familiäre amyloidotische Polyneuropathie 2013) und mit in die Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen eingeschlossen. Es konnte eine Prävalenz zwischen 2005 und 2016 für Deutschland von 0,03 pro 100.000 Einwohner:innen für Patient:innen mit hATTR-PN identifiziert werden (Tabelle 3-3) [40].

Schlussfolgerung zur Prävalenz und Inzidenz der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie bei Erwachsenen in Deutschland

Basierend auf der dargestellten Datenlage ist eine genaue Erfassung der Prävalenz der hATTR-PN in Deutschland nur eingeschränkt möglich. Deshalb wird nachfolgend eine Spanne der prävalenten Patient:innen in Deutschland angegeben. Aus der Publikation Waddington-Cruz kann die geringste Prävalenz von 0,03 pro 100.000 Einwohner:innen bestimmt werden [40]. Bei einer Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt dies im Jahr 2023, bezogen auf 84.669.326 Einwohner:innen zum Stichtag 31.12.2023, eine Prävalenz von rund 25 Patient:innen [69, 70]. Die obere Spanne der Prävalenz kann aus der Publikation Hund et al. entnommen werden. Dort wird eine Prävalenz von 0,36 pro 100.000 Einwohner:innen angegeben [39]. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt dies für das Jahr 2023, bezogen auf 84.669.326 Einwohner:innen zum Stichtag 31.12.2023, eine Prävalenz von rund 305 Patient:innen [69, 70]. Zusammenfassend kann auf Basis der Publikationen abgeleitet werden, dass es in Deutschland zwischen **25 und 305 prävalente Patient:innen** bezogen auf die **Gesamtbevölkerung** gibt [69]. Eine Inzidenz der hATTR-PN für Deutschland konnte nicht bestimmt werden.

Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie bei Erwachsenen in Deutschland basierend auf anderen Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet

In den vorherigen Nutzendossiers im AWG wurden unterschiedliche orientierende Literatursuchen und Kassendatenanalysen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz durchgeführt.

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der hATTR-PN basierend auf den vorherigen Nutzenbewertungen im AWG

Jahr	Nutzenbewertung	Datenbasis	Prävalenz pro 100.000	Inzidenz pro 100.000	Quelle
2012	Tafamidis	Sousa et al. 1995	1,1	-	[71]
2019	Patisiran	Analyse von GKV-Routinedaten	0,16	3,65 ^a	[72]
2019	Inotersen	G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Tafamidis	3,1	-	[73]
2021	Tafamidis (Überschreitung der 50-Millionen-Umsatzschwelle)	Orphan Drug Nutzenbewertung von Inotersen	0,69	-	[74]
2023	Vutrisiran	Orientierende Publikationssuche	0,69	-	[75]
2024	Patisiran (Überschreitung der 30-Millionen-Umsatzschwelle)	Orientierende Publikationssuche	0,69		[76]

a: In der Nutzenbewertung von Patisiran wurde die Inzidenz der Grunderkrankung der hereditären Amyloidose aufgrund der ICD-10 Codes E85.0, E85.1 und E85.2 dargestellt.
 AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; ICD-10-Code: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

In den vorangegangenen Nutzendossiers lag die geringste Prävalenz bei 0,16 pro 100.000 Einwohner:innen (Tabelle 3-4) [72]. Bei einer Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt dies im Jahr 2023, bezogen auf 84.669.326 Einwohner:innen zum Stichtag 31.12.2023, eine Prävalenz von rund 135 Patient:innen [69, 70]. Die obere Spanne der Prävalenz liegt in den Nutzendossiers bei 1,1 pro 100.000 Einwohner:innen (Tabelle 3-4). Daraus kann eine Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von 931 Patient:innen abgeleitet werden [71]. Es konnte somit anhand der vorherigen Nutzendossiers im AWG eine Spanne zwischen 135 bis 931 prävalenten Patient:innen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland bestimmt werden [69]. Im neuesten Verfahren im AWG vom 16.05.2024 für den Wirkstoff Patisiran wurde eine Prävalenz von 584 Patient:innen in Deutschland hergeleitet. Diese Annahme ist gemäß G-BA mit Unsicherheiten behaftet [58].

Angaben zur Inzidenz lagen ausschließlich in der Orphan Drug-Nutzenbewertung von Patisiran von 2019 vor. Hier wurde eine Inzidenz von 3,65 pro 100.000 Einwohner:innen beschrieben (Tabelle 3-4) [71–76]. Dies wurde vom G-BA in keiner seiner Beschlussfassungen im AWG bestätigt [54, 55, 57, 58, 60, 62].

Zusammenfassung

Insgesamt wurden vier Publikationen identifiziert, die die Prävalenz der hATTR-PN in Deutschland beschreiben (Tabelle 3-3). Hierunter fielen sowohl Register- bzw. Beobachtungsstudien und systematische Übersichtsarbeiten als auch publizierte, repräsentative Befragungen. Für Erwachsene lässt sich eine Spanne von 0,03 (Wadding-Cruz et al. [40]) bis 0,36 (Hund et al. [39]) pro 100.000 Einwohner:innen identifizieren. Dies entspricht einer Spanne von 25 bis 305 prävalenten Patient:innen bezogen auf die Gesamtbevölkerung von Deutschland.

Eine Inzidenz der hATTR-PN für Deutschland konnte nicht bestimmt werden.

Diese bisher dargestellten Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen der hATTR-PN für Deutschland, basierend auf den Publikationen, sind aufgrund ihrer Aktualität (zwischen 2014-2016) und der eingeschränkten Übertragbarkeit von epidemiologischen Kennziffern aus anderen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten behaftet [9].

In vorherigen Nutzenbewertungen (Tabelle 3-4) wurde von einer Prävalenz zwischen 0,16 pro 100.000 Einwohner:innen und 1,1 pro 100.000 Einwohner:innen ausgegangen [71, 72]. Dies entspricht einer Spanne von 135 bis 931 prävalenten Patient:innen bezogen auf die Gesamtbevölkerung von Deutschland.

Zur Inzidenz wurde lediglich in einem Verfahren (*Orphan Drug*-Nutzenbewertung von Patisiran) Angaben gemacht. Die Inzidenz zur Grunderkrankung der hereditären Amyloidose wurde mit 3,65 pro 100.000 Einwohner:innen dargestellt [72].

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose mit Polyneuropathie

In unterschiedlichen Publikationen konnten verschiedene Altersverteilungen bestimmt werden. Je nach Land und Mutation lassen sich unterschiedliche Angaben zum Manifestationsalter der Erkrankung finden, da die Verteilung der Mutationen regional unterschiedlich und die Art der Mutation oft mit anderen Symptomen assoziiert ist. In endemischen Regionen, wie z.B. Portugal, tritt die hATTR-PN oft im Alter von ≤ 50 Jahren auf und gilt damit als die häufigere Form der Erkrankung. In einigen endemischen (z.B. Schweden) und nicht-endemischen Regionen (z.B. Deutschland) tritt jedoch auch eine ausgeprägte Erkrankung mit spätem Krankheitsbeginn (im Alter von ≥ 50 Jahren) relativ häufig auf [9]. Für Deutschland und Österreich lässt sich ein Manifestationsalter zwischen 30 und 80 Jahren bestimmen [39]. Auch innerhalb einer Mutation variiert das Alter der Patient:innen. So konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit einer V30M-Mutation, welche häufig in endemischen Ländern auftritt, eher ein frühes Auftreten der ersten Symptome aufweisen. Eine Geschlechterpräferenz für die hATTR-PN ist aus der Literatur nicht ableitbar [39].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eplontersen (Wainzua [®]) wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.	18-410	16-360
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Bestimmung der Untergrenze der Zielpopulation aus der Publikation Waddington-Cruz et al. 2019

Durch eine orientierende Literatursuche konnten unterschiedliche Angaben zur Prävalenz hergeleitet werden (Abschnitt 3.2.3). So ist u.a. die Verbreitung der Mutationen im TTR-Gen je nach Region unterschiedlich, was dazu führt, dass die hATTR-PN in einigen Regionen

gehäuft auftritt. Diese Regionen werden als endemisch bezeichnet. Eine Übertragung dieser epidemiologischen Kennzahlen auf den deutschen Versorgungskontext wird als nicht sachgerecht erachtet, da Deutschland als nicht-endemische Region angesehen wird. Daraus resultierend wird für die Bestimmung der unteren Grenze der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation die geringste für Deutschland bestimmbare Prävalenz herangezogen. Für Deutschland konnten somit 25 Patient:innen mit hATTR-PN identifiziert werden [40, 69] (40: S.4). Da das AWG von Eplontersen auf Patient:innen mit hATTR-PN der Stadien 1 oder 2 beschränkt ist, wurde zusätzlich die Veröffentlichung von Hund et al. herangezogen, in der der Anteil dieser Patient:innen am Gesamt-hATTR-PN-Patientenklientel berechnet wurde. Gemäß dieser Publikation sind 70% der Patient:innen mit hATTR-PN den Stadien 1 oder 2 zuzuordnen [39] (39: S.606). Dementsprechend wird von einer Prävalenz im AWG von 18 Patient:innen in Deutschland ausgegangen [69]. Basierend darauf wird im Folgenden die Anzahl der Patient:innen in der GKV berechnet. Dazu wird der aktuell verfügbare Jahresdurchschnitt der versicherten Personen in der GKV für das Jahr 2023 in Relation zur Bevölkerungszahl des gleichen Jahres gestellt. Bei 74.256.932 versicherten Personen in der GKV im Jahr 2023 (Stand: Mai 2024) und 84.669.326 Einwohner:innen in der Bundesrepublik Deutschland (Bevölkerungsstand zum 31.12.2023) ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,7% [70, 77]. Überträgt man den Anteil der GKV-Patient:innen auf die zuvor bestimmten 18 Patient:innen mit hATTR-PN in den Stadien 1 oder 2 in Deutschland, ergibt sich daraus eine Untergrenze von 16 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation [69].

Bestimmung der Obergrenze der Zielpopulation aus den bisherigen Angaben des G-BA

Die obere Grenze der Zielpopulation von Eplontersen wird auf Basis der Beschlussfassung des G-BA vom 16.05.2024 für den Wirkstoff Patisiran (Neubewertung nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze) hergeleitet [58] (58: S.12). Dort bezieht sich der G-BA auf die Beschlussfassung vom 22.03.2019 für den Wirkstoff Patisiran, in dem eine Neuberechnung der Patientenzahlen vorgenommen wurde. Eine detaillierte Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation ist in den Tragenden Gründen zu diesem Verfahren dargestellt und wird im Folgenden näher erläutert [57] (57: S.11).

Grundlage der Neuberechnung des G-BA ist eine Analyse von GKV-Routinedaten basierend auf der ICD-10-Diagnosecode E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose). Daraus wurde eine Gesamtzahl von 673 GKV-Patient:innen im Jahr 2017 ermittelt. Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die Patient:innen mindestens eine gesicherte ambulante oder stationär dokumentierte Diagnose mit diesem ICD-10-Code aufweisen. Weiterhin zieht der G-BA die Veröffentlichung von Hund et al. heran, um den Anteil der Patient:innen mit einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4) [57, 62] (57: S.11 bzw. 62: S.10). Bei dieser Umfrage von deutschen und österreichischen Behandlungszentren wurde ermittelt, dass 75% der Patient:innen mit einer TTR-Mutation Polyneuropathien aufwiesen. Zusätzlich konnten 70% dieser Patient:innen den Stadien 1 oder 2 zugeteilt werden [39] (39: S.606). Daraus leitet der G-BA letztlich eine Gesamtzahl von ca. 350 Patient:innen im Bezugsjahr 2017 im AWG ab [57, 62] (57: S.11 bzw. 62: S.10).

Die aus dem Jahr 2017 stammende Angabe der Patient:innen mit hATTR-PN wurde in dem Beschluss zu Patisiran am 16.05.2024 an den aktuellen Stand angepasst. Für Eplontersen sind entsprechend, laut aktuellem G-BA-Beschluss zu Patisiran, in der Zielpopulation ca. 360 GKV-Patient:innen erwartbar. Hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2023 ergibt sich eine Größe der Zielpopulation von Eplontersen von ca. 410 Patient:innen [58, 69] (58: S.12).

Zusammenfassung

Im vorliegenden Nutzendossier wird eine Spanne der Anzahl der Patient:innen im AWG basierend auf anerkannten Publikationen und der Beschlussfassung des G-BA dargestellt. Dabei konnten 16 bis 360 GKV-Patient:innen in der Zielpopulation von Eplontersen bestimmt werden. Diese Spanne schließt die vom G-BA in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bestimmten Patientenzahlen ein [78–83].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Entwicklung der GKV-Zielpopulation hängt, wie auch die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz, hauptsächlich von der Entwicklung des Bevölkerungsstands und der Diagnosepräferenz in den nächsten fünf Jahren ab. Es ist jedoch keine valide Aussage zur Veränderung der Gesamtbevölkerung in den nächsten fünf Jahren möglich. Auch konnten keine Angaben zur Diagnoseprävalenz identifiziert werden. Deshalb ist keine valide Aussage zur Änderung der GKV-Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin- Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^a	16-360
a: Der Zusatznutzen wird gegenüber der vom G-BA definierten zVT Vutrisiran abgeleitet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für das gesamte vorliegende AWG von Eplontersen im gleichen Maße vor. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden vorwiegend Übersichtsarbeiten verwendet. Zur Identifizierung relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Ergänzend wurden Fachinformationen der entsprechend angeführten Wirkstoffe herangezogen.

Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz der hATTR-PN in Deutschland sowie der Herleitung der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Angaben zur Prävalenz stützen sich auf die Publikationen von Waddington-Cruz et. al. 2019 und Hund et. al. 2018, die explizit die Prävalenz von hATTR-PN in Deutschland beschreiben [39, 40].

Zur Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in Deutschland wurde die Publikation von Waddington-Cruz et. al. 2019 sowie die Beschlussfassung des G-BA vom 16.05.2024 für den Wirkstoff Patisiran dargestellt [40, 58]. Für die Berechnung des Anteils der erwachsenen Patient:innen an der Gesamtbevölkerung sowie des Anteils an den versicherten Personen in der GKV wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen [70, 77].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Jeyashekar NS, Sadana A, Vo-Dinh T. Protein amyloidose misfolding: mechanisms, detection, and pathological implications. *Methods Mol Biol.* 2005;300:417–35.
2. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10:1086–97.
3. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *J Biol Chem.* 2015;290:28932–43. doi:10.1074/jbc.M115.659912.
4. Dasari AKR, Hung I, Gan Z, Lim KH. Two distinct aggregation pathways in transthyretin misfolding and amyloid formation. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019;1867:344–9. doi:10.1016/j.bbapap.2018.10.013.
5. Pernice HF, Hahn K. Neurologische Manifestationen der ATTR-Amyloidose. [Neurological manifestations of ATTR amyloidosis]. *Inn Med (Heidelb).* 2023;64:848–54. doi:10.1007/s00108-023-01570-6.

6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
7. Pinto MV, Dyck PJB, Liewluck T. Neuromuscular amyloidosis: Unmasking the master of disguise. *Muscle Nerve*. 2021;64:23–36. doi:10.1002/mus.27150.
8. Carroll A, Dyck PJ, Carvalho M de, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, Vucic S. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:668–78. doi:10.1136/jnnp-2021-327909.
9. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:3-13.
10. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, Amass L. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;21:5–9. doi:10.1111/jns.12153.
11. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet*. 2018;9:93–9. doi:10.1007/s12687-017-0338-0.
12. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, Lenderking WR. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7:349–64. doi:10.1007/s40120-018-0106-z.
13. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3:369–83.
14. Silva-Hernández L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. Red flags in patients with hereditary transthyretin amyloidosis at diagnosis in a non-endemic area of Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023;38:87–92.
15. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268:2109–22.
16. Cristóbal Gutiérrez H, Pelayo-Negro AL, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:194–201. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001823.
17. Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w30053. doi:10.4414/smw.2021.w30053.
18. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:109–23. doi:10.2147/TCRM.S219979.

19. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2872–91. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003.
20. Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail.* 2020;22:39–53. doi:10.1002/ejhf.1695.
21. Hou X, Aguilar M-I, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J.* 2007;274:1637–50. doi:10.1111/j.1742-4658.2007.05712.x.
22. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1036–43. doi:10.1136/jnnp-2014-308724.
23. Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Lett.* 2001;498:201–3. doi:10.1016/s0014-5793(01)02480-2.
24. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:9629–34. doi:10.1073/pnas.1121005109.
25. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med.* 2012;79:733–48.
26. Lovley A, Raymond K, Guthrie SD, Pollock M, Sanchorawala V, White MK. Patient-reported burden of hereditary transthyretin amyloidosis on functioning and well-being. *Journal of Patient-Reported Outcomes.* 2021;5:3. doi:10.1186/s41687-020-00273-y.
27. Yarlus A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve.* 2019;60:169–75. doi:10.1002/mus.26515.
28. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:61. doi:10.1186/1750-1172-9-61.
29. Živković S, Soman P, Lacomis D. Late-onset peripheral neuropathy in patients with wild type transthyretin amyloidosis (wtATTR). *Amyloid.* 2020;27:142–3.
30. Yan X-R, Hong M-F, Zhou Z-H, Liu A-Q, Peng Z-X, Wu W-F, et al. A patient with hereditary transthyretin amyloidosis involving multiple cranial nerves due to a rare p.(Phe84Ser) variant. *Transl Neurosci.* 2022;13:116–9. doi:10.1515/tnsci-2022-0219.
31. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
32. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med.* 2015;47:625–38. doi:10.3109/07853890.2015.1068949.
33. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. 1980:88–98.
34. Suhr O, Danielsson A, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L. Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1909–14.

35. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
36. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev.* 2022;27:785–93. doi:10.1007/s10741-021-10080-2.
37. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:189–99. doi:10.3233/JND-180371.
38. Coelho T, Ericzon B-G, Falk RH, Grogan DR, Ikeda S, Maurer MS, et al. A Guide to Transthyretin Amyloidosis. 2018. <https://amyloidosis.org/sites/default/files/pdf-docs/pages/resources/2023-03/2018%20ATTR.pdf>. Accessed 2 Jul 2024.
39. Hund E, Kristen A, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol.* 2018;45:605–16.
40. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:34. doi:10.1186/s13023-019-1000-1.
41. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:27-35. doi:10.1097/WCO.0000000000000290.
42. Waddington-Cruz M, Wixner J, Amass L, Kiszko J, Chapman D, Ando Y. Characteristics of Patients with Late- vs. Early-Onset Val30Met Transthyretin Amyloidosis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther.* 2021;10:753–66. doi:10.1007/s40120-021-00258-z.
43. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Canadaian Journal of Neurological Sciences.* 2022;49:7–18.
44. Arruda-Olson AM, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Miller FA, Bielinski SJ, et al. Genotype, echocardiography, and survival in familial transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2013;20:263–8. doi:10.3109/13506129.2013.845745.
45. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994;235:479–85.
46. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Geber C, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J Neurol.* 2021;268:3610–25. doi:10.1007/s00415-020-09962-6.
47. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: November 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.

48. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Februar 2025. 2025. www.fachinfo.de. Accessed 25 Mar 2025.
49. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2024. 2024. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
50. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln: Stand: August 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
51. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, Polydefkis M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2024;69:273–87. doi:10.1002/mus.28026.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-232 04.12.2024.
53. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tafamidis Medlumin (Vyndaqel®): Modul 4 A. 2011. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-71/2011-12-12_Modul4A_Tafamidis.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine. 2012. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis: Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
56. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Patisiran (ONPATTRO®): Modul 4 A ONPATTRO® wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2658/2018-10-01_Modul3A_Patisiran.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs

- nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
59. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vutrisiran (Amvuttra®): Modul 4 A Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6154/2022_10_13_Modul4A_Vutrisiran.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9413/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
61. Akcea Therapeutics Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Inotersen (Tegsedi®): Modul 4 A Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2639/2018-09-27_Modul4A_Inotersen.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
63. Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020;36:799–808. doi:10.1080/03007995.2020.1725742.
64. Itzhaki Ben Zadok O, Falk RH. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? *Eur J Heart Fail.* 2023;25:525–7. doi:10.1002/ejhf.2808.
65. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2018;57:829–37. doi:10.1002/mus.26034.
66. AMYLOIDOSIS RESEARCH CONSORTIUM. DISEASE OVERVIEW: HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS. 2021. https://arci.org/wp-content/uploads/2021/03/Disease-Overview_hATTR.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
67. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurol Sci.* 2008;270:133–40.
68. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, Maurer MS, Planté-Bordeneuve V, Yu C-R, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J.* 2022;43:391–400. doi:10.1093/eurheartj/ehz173.

69. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet 2025.
70. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 in Prozent - Stand Juni 2024. 2024. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>. Accessed 15 Feb 2025.
71. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tafamidis (Vyndaqel®): Modul 3 A Symptomatische familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP). 2011. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-70/2011-12-12_Modul3A_Tafamidis.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
72. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Patisiran (ONPATTRO®): Modul 3 A ONPATTRO® wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2658/2018-10-01_Modul3A_Patisiran.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
73. Akcea Therapeutics Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Inotersen (Tegsedi®): Modul 3 A Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2637/2018-09-27_Modul3A_Inotersen.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
74. PFIZER PHARMA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®): Modul 3 A Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4227/2020-11-19_Modul3A_Tafamidis.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
75. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vutrisiran (Amvuttra®): Modul 3 A Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6153/2022_10_13_Modul3A_Vutrisiran.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
76. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Patisiran (ONPATTRO®): Modul 3A Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. 2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7229/2023_11_29_Modul3A_Patisiran.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte –Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV: Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres)-2019. 2024. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumine. 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie). 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)). 2023. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 1-Monats-Zyklus	12	1 Tag pro Zyklus	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4	1 Tag pro Zyklus	4
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [1]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-7 beinhaltet die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Eplontersen und der zVT (Vutrisiran). Diese wurden der Fachinformation entnommen [2, 3]. Dabei bezieht sich die Bezeichnung der Patientengruppe von Vutrisiran auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation erwachsener hATTR-PN Patient:innen in den Stadien 1 oder 2. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eplontersen (Wainzua®)

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Eplontersen als subkutane Injektion monatlich. Die Dosis beträgt 45 mg und wird mit einer 0,8 ml Injektion subkutan verabreicht. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich zwölf Behandlungstage im Jahr (=12 Monate ÷ einmal pro Monat) [3].

Vutrisiran (Amvuttra®)

Gemäß Fachinformation wird Vutrisiran als Dauerbehandlung als subkutane Injektion im Abstand von drei Monaten eingesetzt. Dabei beträgt die empfohlene Dosis 25 mg. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich vier Behandlungstage im Jahr (=12 Monate ÷ einmal alle 3 Monate) [2].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	12	1 Injektionslösung à 45 mg = 45 mg	12 Behandlungstage x 1 Gabe/Behandlungstag x 45 mg/Gabe = 540 mg (≙ 12 Injektionslösungen in Fertigpens)

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	4	1 Injektionslösung à 25 mg = 25 mg	4 Behandlungstage x 1 Gabe/Behandlungstag x 25 mg/Gabe = 100 mg (≙ 4 Injektionslösungen in Fertigspritzen)
hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in sind die Angaben zur Dosierung und der Therapiedauer aus den jeweiligen Fachinformationen [2, 3]. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs des dargestellten Wirkstoffes wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung verwendet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eplontersen (Wainzua®)

Gemäß Fachinformation wird Eplontersen in einer Dosierung von 45 mg subkutan verabreicht. Bei zwölf Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus pro Patient:in ein Jahresverbrauch von 540 mg Eplontersen. Eine Packung Wainzua® enthält 45 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Pro Jahr werden folglich zwölf Packungen benötigt [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vutrisiran (Amvuttra®)

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Vutrisiran 25 mg. Bei vier Behandlungstagen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 100 mg pro Patient:in. Eine Packung Amvuttra® enthält 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Pro Jahr werden folglich vier Packungen benötigt [2].

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Eplontersen		
Eplontersen (Wainzua®) 45 mg, N1, 1 Injektionslösung in einem Fertigpen PZN: 19462737	31.945,22 €	30.122,34 € [1,77 € ^a ; 1.821,11 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vutrisiran		
Vutrisiran (Amvuttra®) 25 mg, 1 Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 18111007	79.799,01 €	75.240,50 € [1,77 € ^a ; 4.556,74 € ^b]
a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 2,00 € pro Packung. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [1]		

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

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden, mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels, der Lauer-Taxe online (Stand: 15.02.2025) entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie Herstellerrabatt (§ 130 SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden vom Apothekenabgabepreis abgezogen [4].

Es wurden die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am wirtschaftlichsten durchgeführt werden kann. Für die weitere einheitengenaue Berechnung der Kosten wurden zusätzlich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Einheit berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eplontersen (Wainzua®)

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Eplontersen entstehen, wurde der Apothekenabgabepreis in Höhe von 31.945,22 € zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (1.821,11 €) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung in Höhe von 30.122,34 € aus GKV-Perspektive.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vutrisiran (Amvuttra®)

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Vutrisiran entstehen, wurde der Apothekenabgabepreis in Höhe von 79.799,01 € zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (4.556,74 €) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung in Höhe von 75.240,50 € aus GKV-Perspektive.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß den Fachinformationen von Vutrisiran und Eplontersen wird zu einer Ergänzung von Vitamin A geraten [2, 3]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [1]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Dabei wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden darüber hinaus nur berechnet, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung

oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestanden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß der Fachinformation von Eplontersen wird zu einer Ergänzung von Vitamin A geraten [3]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß der Fachinformation von Vutrisiran wird zu einer Ergänzung von Vitamin A geraten [2]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Tabelle 3-11 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß den Fachinformation von Vutrisiran und Eplontersen wird zu einer Ergänzung von Vitamin A geraten [2, 3]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [1]</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Eplontersen (Wainzua®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	361.468,08 €	- ^a	-	361.468,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	300.962,00 €	- ^a	-	300.962,00 €
<p>a: Gemäß den Fachinformationen von Vutrisiran und Eplontersen wird zu einer Ergänzung von Vitamin A geraten [2, 3]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-PN: Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [1]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitige Versorgungssituation

Derzeitig stehen zur Behandlung der hATTR-PN, neben Eplontersen, weitere medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung: Tafamidis-Meglumin (nur Stadium 1), Patisiran, Vutrisiran und Inotersen [2, 5–7]. Alle etablierten Wirkstoffe weisen jedoch verschiedene Limitationen in Bezug auf ihre pharmakologischen Wirkprinzipien, die Darreichungsform und Nebenwirkungen auf. Dementsprechend sind für dieses Patientenkollektiv neue Behandlungsoptionen notwendig, die das Therapiespektrum bei dieser heterogenen Erkrankung im Sinne einer patientenindividuellen Therapiestrategie erweitern.

Mit dem Wirkstoff Eplontersen ist ein weiterer Wirkstoff im AWG zugelassen. Dieser erfüllt die Therapieziele der Behandlung der hATTR-PN. Eplontersen kann monatlich, nach entsprechender Schulung, eigenständig zu Hause appliziert werden. Dadurch können größere Anreisewege zur Arztpraxis/dem Zentrum, welche eine hohe Belastung für die Patient:innen darstellen, vermieden werden. 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.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Eplontersen kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Eplontersen oder einen der in Abschnitt 6.1 der *Summary of product characteristics* aufgeführten Bestandteile des Arzneimittels vorliegt [3]. Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die Hinweise in der Fachinformation hinausgehen.

Versorgungsbereich

Für Eplontersen ist von einem Einsatz, besonders in der Anfangszeit, in Klinikambulanzen auszugehen. Jedoch kann Eplontersen nach einer Schulung der Patient:innen oder einer Begleitperson nach der erstmaligen Applikation zu Hause verabreicht werden. Der Gesundheitszustand von Patient:innen mit hATTR-PN in den Stadien 1 oder 2, die für eine Behandlung mit Eplontersen infrage kommen, erfordert in der Regel keine stationäre Aufnahme.

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

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine zuverlässige Schätzung der Versorgungsanteile nicht möglich, daher können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden. Aufgrund der aktuellen Versorgungssituation, der Limitationen der Therapieoptionen im AWG und der Deckung des daraus abgeleiteten therapeutischen Bedarfs durch Eplontersen ist anzunehmen, dass Eplontersen eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie dieser Patient:innen darstellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen der Fachinformation [3]. Zusätzlich wurden die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der zVT aus der Fachinformationen entnommen [2]. Die Preise der Therapien wurden der Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>, Stand: 15.02.2025) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20.07.2013) berechnet [4].

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Eplontersen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2025.

2. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: Februar 2025. 2025. www.fachinfo.de. Accessed 25 Mar 2025.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigen März 2025.
4. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20. Juni 2013. 2013. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf. Accessed 15 Feb 2025.
5. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand: November 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
6. Alnylam Netherlands B. V. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Mai 2024. 2024. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln: Stand: August 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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“).

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.

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 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.

In-vitro-Studien zeigen, dass Eplontersen kein Substrat oder Inhibitor von Transportern ist, nicht mit Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung interagiert und weder ein Inhibitor noch ein Induktor von Cytochrome P450-Enzymen ist.

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“).

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“).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Wainzua-Exposition von 144 Patienten mit Polyneuropathie verursacht durch ATTRv (ATTRv-PN) wider, die auf Eplontersen randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eplontersen erhielten. 130 Patienten schlossen die Behandlung mit Eplontersen bis Woche 85 ab. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 541 Tage (Bereich: 57 bis 582 Tage).

Nebenwirkungen sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities-Systemorganklassen (SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig

($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-14: Nebenwirkungen, die bei Eplontersen gemeldet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	Häufig
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
	Jucken an der Injektionsstelle	Häufig
Untersuchungen	Vitamin A erniedrigt	Sehr häufig ^a
Quelle: [1]		
a: Basierend auf Laborergebnissen lag der Vitamin-A-Wert während der Studie unterhalb der Normuntergrenze		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung für eine Überdosierung mit Eplontersen. Im Falle einer Überdosierung soll eine unterstützende medizinische Behandlung erfolgen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen von Eplontersen (Wainzua[®]) sind dem Anhang II der Produktinformation entnommen [1].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

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

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Angaben zum Risk-Management-Plan für Eplontersen (Wainzua®) sind dem EU-Risk Management Plan (RMP) entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Liste der Sicherheitsbedenken und risikominimierende Maßnahmen gemäß EPAR

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Unerwünschte Ereignisse am Auge aufgrund von Vitamin-A-Mangel
Fehlende Informationen	Anwendung bei schwangeren Frauen und Auswirkungen auf die Schwangerschaft

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Unerwünschte Ereignisse am Auge aufgrund von Vitamin-A-Mangel	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise für die Untersuchung von Anzeichen und Symptomen eines Vitamin-A-Mangels und die Notwendigkeit einer Bewertung der okulären Anzeichen oder Symptome eines Vitamin-A-Mangels vor Beginn der Behandlung mit Eplontersen in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Empfehlung für die orale Supplementierung von Vitamin A in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Hinweise zu den okuläre Symptome, die eine Überweisung zum Augenarzt auslösen sollten, in Fachinformation Abschnitt 4.4 • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel 	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schwangeren Frauen und Auswirkungen auf die Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung, dass eine Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden sollte, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren sollten, sowie Einzelheiten zu den Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, oder wenn es während der Behandlung mit Eplontersen zu einer ungeplanten Schwangerschaft kommt, in der Fachinformation Abschnitt 4.6 und in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel 	keine
Quelle: [2]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Angaben der Fachinformation [1] und des EU-RMP [2] von Eplontersen (Wainzua®) hinausgehen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Eplontersen (Wainzua®) basieren auf der Fachinformation [1] und dem EPAR [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Wainzua 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2025 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 2. Quartal 2025 [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 2. Quartal 2025. 2025. Accessed 14 Apr 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

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

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel	Name des Studien- registers/der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulassungs- studie [ja/ nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteilneh- mer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	ION-420915-CS2	NCT01737398	Completed		nein	[1]	60	2
2	ION-682884-CS1	NCT03728634	Completed		nein	[1]	47	0
3	ION-682884-CS13	NCT05071300	Ongoing	15.03.24	nein	[1]	151	5
4	ION-682884-CS2	NCT04136171	Ongoing	26.07.23	nein	[1]	1438	52
5	ION-682884-CS20	NCT04302064	Completed		nein	[1]	24	0
6	ION-682884-CS3	NCT04136184	Completed		ja	[1]	168	5
7	D8450C00005	NCT06194825	Ongoing	30.07.24	nein	[1]	64	0
Gesamt							1952	64
In Prozent (%)							100	3,3%
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer). CTIS: <i>Clinical Trials in the European Union</i> ; NCT: <i>National Clinical Trial</i> ; SAS: <i>Statistical Analysis System</i>								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca GmbH. SAS-Auszug: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer.