



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-232 Eplontersen

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

Eplontersen

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Leber- bzw. Herztransplantation

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

Verfahren nach § 35a SGB V:

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-232 (Eplontersen)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Magrinelli F et al., 2020 [3].

Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- any disease-modifying pharmacological intervention

Komparator:

- placebo, no intervention, or any other active comparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- four RCTs involving 655 people with TTR-FAP

Charakteristika der Population:

- Siehe Ergebnisteil

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

Fazit der Autoren

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

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Karam C et al., 2024 [2].

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- Nicht angegeben

GoR

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

Empfehlungen

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

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

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

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

5.1 | Treatment recommendations and considerations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Classes of recommendations.

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

Table 2:
Levels of evidence.

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

Recommendations

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

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

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

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

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

² Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

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

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

Leitlinien in PubMed am 10.09.2024 ⁴

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.09.2024

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

Referenzen

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

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-232

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 2. Polyneuropathy Disability (PND) Score¹²

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

Therapieoptionen

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

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

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

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

Transthyretin-stabilisierende Therapien: Tafamidis, Diflunisal

Tafamidis

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

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

Diflunisal

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

Translationsmodifizierende Therapien: Inotersen, Patisiran, Vutrisiran

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

Inotersen

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

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

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

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

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

Patisiran

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

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

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

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

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

Vutrisiran

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

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

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

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

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

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

Bioverfügbarkeit

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

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

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

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

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in Deutschland

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

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

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

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

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

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

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

Referenzliste:

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

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