

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra®)

Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale</i>
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFCR	Geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFC	Geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Mean Fold Change</i>)
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
HLGT	<i>High Level Group Term</i> nach MedDRA
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i>
IE	Internationale Einheit
KCCQ-OSS	Übergeordneter Summenscore des <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LS	Methode der kleinsten Quadrate (<i>Least Squares</i>)
LVAD	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (<i>Left Ventricular Assist Device</i>)
N	Zahl der Patienten in der Analysepopulation
N	Zahl der Patienten mit Ereignis
NAC	<i>National Amyloidosis Centre</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OLE	Offene Extensionsphase (<i>Open Label Extension</i>)
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
RRR	Relatives Ratenverhältnis (<i>Relative Rate Ratio</i>)
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
wtATTR-Amyloidose	Wildtyp-ATTR-Amyloidose
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Germany GmbH
Anschrift:	Erika-Mann-Straße 7 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Netherlands B.V.
Anschrift:	Antonio Vivaldistraat 150 1083 HP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vutrisiran
Handelsname:	Amvuttra®
ATC-Code:	N07XX18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45195
Pharmazentralnummer (PZN)	18111007
ICD-10-GM-Code^a	E85.0: Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.1: Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet E85.4: Organbegrenzte Amyloidose E85.8: Sonstige Amyloidose E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet I43.1*: Kardiomyopathie bei Stoffwechselkrankheiten
Alpha-ID	I2490 (Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose) I2491 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) I129348 (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose) I66392 (Lokalisierte Amyloidose) I129352 (Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose) I24316 (Amyloidose) I120333 (Transthyretin-Amyloid-Kardiomyopathie)

a: Aktuell liegt ein Änderungsvorschlag vor, den bereits international existierenden Code E85.82 für die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose im ICD-10-GM 2026 einzuführen.

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), 10. Revision, *German Modification*; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.	05.06.2025	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) angewendet.	15.09.2022
hATTR-PN: hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	ATTR-CM	Tafamidis
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

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

Die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) hatte für den Wirkstoff Vutrisiran am 26.04.2024 eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 25.07.2024 unter der Vorgangsnummer 2024-B-109 statt. Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war auch die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dabei legte der G-BA Tafamidis als zVT fest. Alnylam folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurde am 05.06.2025 durch die Europäische Kommission erteilt. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) wurde mit der Zulassung bestätigt. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt.

Im Rahmen der Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR-CM wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis entsprechend der Fragestellung des vorliegenden Dossiers ermöglichen. Darüber hinaus bestehen bedeutsame Unterschiede zwischen der pivotalen Studie HELIOS-B für Vutrisiran und der sechs Jahre früher initiierten pivotalen Studie ATTR-ACT für Tafamidis, so dass auch ein indirekter Studienvergleich nicht möglich ist. Dabei entsprechen die in HELIOS-B eingeschlossenen Patienten in Bezug auf eine frühzeitigere Diagnose und dem Einsatz von Hintergrundtherapien einer heutigen Patientenpopulation, wie sie auch in der klinischen Praxis gesehen wird. Daher wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Wirksamkeit (Tabelle 1-7) und Sicherheit (Tabelle 1-8) von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo anhand der pivotalen Phase-3-Studie HELIOS-B als bestverfügbare klinische Evidenz zum medizinischen Nutzen dargestellt. In dieser Studie wurden Patienten mit einer ATTR-CM auf die Behandlungsarme Vutrisiran oder Placebo randomisiert. Zusätzlich konnten Patienten beider Studienarme eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhalten, wenn sie bereits zu Studienbeginn stabil auf diese Medikation eingestellt waren. Dies entspricht einem Anteil von ca. 40 % der Gesamtpopulation. In Anbetracht dessen, dass Tafamidis zu Studienbeginn nicht in allen Ländern verfügbar war, steht dieses Design der Studie HELIOS-B in Einklang mit ethischen Erwägungsgründen und erlaubte eine Behandlung der Patienten im Placeboarm mit der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren besten Standardtherapie. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur Placebo-Gruppe sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Vutrisiran-Monotherapiepopulation untersucht. Die Monotherapiepopulation umfasst dabei alle Patienten der Gesamtpopulation, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für die Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen. In HELIOS-B, der bis heute größten abgeschlossenen Phase-3-Studie im Anwendungsgebiet, wurden dabei alle insgesamt zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte erreicht, konnten also eine statistische Signifikanz sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation belegen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-B

Studie HELIOS-B	Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo) ^a	
	Effektschätzer [95 %-KI]	
	p-Wert	
	Gesamtpopulation (N = 654)	Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)
Mortalität		
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Primäranalyse)	HR: 0,718 [0,555; 0,929] p-Wert: 0,0118	HR: 0,672 [0,487; 0,929] p-Wert: 0,0162
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD)	HR: 0,716 [0,553; 0,928] p-Wert: 0,0115	HR: 0,675 [0,488; 0,933] p-Wert: 0,0174
Gesamtmortalität (bis 42 Monate)	HR: 0,645 [0,463; 0,898] p-Wert: 0,0098	HR: 0,655 [0,440; 0,973] p-Wert: 0,0454
Morbidität		
Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	RRR: 0,787 [0,679; 0,911] p-Wert: 0,0014	RRR: 0,700 [0,578; 0,847] p-Wert: 0,0003
Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT ^b	LS Mean Difference: 26,46 [13,38; 39,55] p-Wert: < 0,0001	LS Mean Difference: 32,09 [14,03; 50,15] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse ^c	Adjustierte Differenz in %: 8,7 [1,3; 16,1] p-Wert: 0,0217	Adjustierte Differenz in %: 12,5 [2,7; 22,2] p-Wert: 0,0121
Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums ^c	Adjustierte Differenz in %: 16,1 [8,1; 24,2] p-Wert: < 0,0001	Adjustierte Differenz in %: 14,8 [3,7; 26,0] p-Wert: 0,0112
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS ^d	LS Mean Difference: 4,50 [1,7; 7,4] p-Wert: 0,0020	LS Mean Difference: 7,3 [3,2; 11,4] p-Wert: 0,0005

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-B	Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo) ^a	
	Effektschätzer [95 %-KI]	
	p-Wert	
	Gesamtpopulation (N = 654)	Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)
Veränderung des Ausmaßes der Herzschiädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP ^e	GFCR: 0,68 [0,61; 0,76] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,57 [0,49; 0,66] p-Wert: < 0,0001
Veränderung des Ausmaßes der Herzschiädigung anhand der Serumkonzentration des Troponin I ^e	GFCR: 0,68 [0,62; 0,75] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,55 [0,48; 0,63] p-Wert: < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS ^f	LS Mean Difference: 5,80 [2,40; 9,20] p-Wert: 0,0008	LS Mean Difference: 8,69 [3,98; 13,40] p-Wert: 0,0003
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN ^g	LS Mean Difference: -5,3 [-8,1; -2,6] p-Wert: 0,0001	LS Mean Difference: -7,5 [-11,4; -3,7] p-Wert: 0,0001
a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS Mean Difference bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für Zählraten wird durch das relative Ratenverhältnis (RRR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für Time-to-event-Analysen wird durch das Hazard Ratio (HR) unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch die adjustierte Differenz unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dokuments. b: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der Symptomschwere dar. c: Dargestellt als Anteil der Patienten mit einer Stabilisierung / Verbesserung. d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar. e: NT-proBNP und Troponin I-Werte < 1 (GMFC) stellen eine Verbesserung des Ausmaßes der Herzschiädigung dar. f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. g: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS Mean) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. 6MWT: 6-Minuten Gehstest; ATTR-Amyloidose: Transthyretin-Amyloidose; EQ-5D-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale; GFCR: Geometric Fold Change Ratio; GMFC: Geometric Mean Fold Change; HR: Hazard Ratio; KCCQ-OSS: Übergeordneter Summenscore des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (Left Ventricular Assist Device); Norfolk-QoL-DN: Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy; NT-proBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; RRR: Relatives Ratenverhältnis (Rate Ratio)		

Mortalität

Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen

Die Gesamtmortalität ist aufgrund ihrer eindeutigen und objektiven Bestimmbarkeit als harter Endpunkt zu bewerten und aufgrund der unbestreitbaren Bedeutung für die Patienten patientenrelevant. Die durch den Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt ein herausragendes Therapieziel in der Indikation der ATTR-CM dar. Bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose und symptomatischer Herzinsuffizienz schreitet die Kardiomyopathie schnell voran und führt zu einem vorzeitigen Tod. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose bei lediglich 2,1 bis 5,8 Jahren.

Deshalb ist es bei der Behandlung der ATTR-CM von essenziellem Interesse, das Sterberisiko der Patienten zu senken.

In der Studie HELIOS-B wurde die Mortalität im Rahmen des primären, kombinierten Endpunkts sowie des sekundären Endpunkts Gesamtmortalität untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie HELIOS-B stellt einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen dar. Die Gesamtmortalität wurde definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der im jeweiligen Studienarm gegebenen Medikation bis zum Tod durch jegliche Ursache. Für die Primäranalyse des kombinierten Endpunkts zu Monat 33–36 als auch für die Analyse der Gesamtmortalität nach 42 Monaten wurden Patienten, die eine Herztransplantation oder ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD) erhielten, zu den Todesfällen gezählt.

Die Behandlung mit Vutrisiran führte zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos und des Risikos für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Behandlung mit Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929]; $p = 0,0118$) und um sogar 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929]; $p = 0,0162$). Dabei separieren sich die Kaplan-Meier-Kurven, die die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod (Gesamtmortalität) darstellen, bereits etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Diese Ereignisdaten stehen auch vor dem Hintergrund, dass die Studienpopulation in HELIOS-B repräsentativ für heutige Patienten ist: Im Vergleich zu anderen abgeschlossenen Studien im Anwendungsgebiet befinden sich die Patienten in HELIOS-B im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden umfangreich mit Hintergrundtherapien versorgt.

Ähnlich weist Vutrisiran auch in der Sensitivitätsanalyse, bei der eine Herztransplantation oder das Einsetzen eines LVAD nicht als Ereignisse gezählt wurden, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo auf, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,716 [0,553; 0,928]; $p = 0,0115$) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,675 [0,488; 0,933]; $p = 0,0174$). Diese prädefinierte Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Kontext der Nutzenbewertung übliche Definition der Gesamtmortalität, da hierbei nur

tatsächlich verstorbene Patienten als Todesfälle erfasst werden. Die übereinstimmenden Beobachtungen der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse belegen die Robustheit der vorteilhaften Ergebnisse von Vutrisiran.

Die Untersuchung der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt erfolgte während der randomisiert-kontrollierten Studienphase sowie bis zu sechs Monate der OLE und damit für einen Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Monaten. Die Nachbeobachtung der Patienten für bis zu sechs Monate nach dem Crossover in die OLE ermöglicht eine genauere Schätzung des Behandlungsunterschieds und eine höhere statistische Power. Da sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen werden, ist dabei nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung der OLE-Daten von bis zu sechs Monaten den Vergleich zwischen den Studienarmen verzerrt. So wurde unter Vutrisiran eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität beobachtet, sowohl in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,645 [0,463; 0,898]; $p = 0,0098$) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,655 [0,440; 0,973]; $p = 0,0454$). Das Ausmaß der relativen Verringerung des Mortalitätsrisikos betrug damit 36 % in der Gesamtpopulation bzw. 35 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Die Analyse eines späteren Datenschnitts für die OLE, bei der für 96,3 % der Patienten vollständige Daten über einen Zeitraum von 42 Monaten vorlagen, bestätigte den klinisch relevanten Effekt von Vutrisiran auf die Gesamtmortalität, mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber Placebo von 36 % in der Gesamtpopulation ($p = 0,01$ %) bzw. 39 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation ($p = 0,02$).

Bemerkenswert ist, dass die Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent waren, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse und N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) zu Baseline.

In ihrer Gesamtheit belegen die Ergebnisse der Studie HELIOS-B in der Kategorie Mortalität eine signifikante Reduktion der Todesfälle bei Patienten mit einer ATTR-CM und darüber hinaus eine statistisch signifikante Verringerung des kombinierten Risikos für Mortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse. Damit adressiert Vutrisiran eines der primären Therapieziele.

Morbidität

Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz

Der Endpunkt Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz stellt die krankheitsspezifische Morbidität der ATTR-CM valide dar, da sich zum einen klinische Symptome der Amyloidose vielfältig äußern können – sowohl anhand von kardialen als auch nicht-kardialen Ereignissen – und zum anderen eine Versorgung der Patienten mit einer ATTR-CM heutzutage sowohl stationär als auch zunehmend häufiger ambulant erfolgen kann. Eine Verringerung der Hospitalisierungen ist von hoher Patientenrelevanz, da ein Krankenhausaufenthalt eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands indiziert und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Die Kriterien für einen dringenden Arztbesuch wegen Herzinsuffizienz setzen identische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzeichen, Symptome und diagnostische Testergebnisse voraus, die auch für eine kardiovaskuläre Hospitalisierung erforderlich sind und eine vergleichbare Behandlung erfordern. Außerdem wurde so die Möglichkeit berücksichtigt, dass aufgrund der Restriktionen der COVID-19-Pandemie Behandlungen von Herzinsuffizienz-Ereignissen zunehmend im ambulanten Bereich erfolgten.

In der Studie HELIOS-B wurde bis zu Monat 33–36 insgesamt ein um 21 % niedrigeres Risiko für Hospitalisierungen jeglicher Ursache einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation (RRR [95 %-KI]: 0,787 [0,679; 0,911]; $p = 0,0014$) und ein um 30 % geringeres Risiko in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (RRR [95 %-KI]: 0,700 [0,578; 0,847]; $p = 0,0003$) berichtet.

Diese Daten belegen, dass Patienten unter Behandlung mit Vutrisiran statistisch signifikant seltener hospitalisiert werden oder aufgrund einer Herzinsuffizienz einen Arzt aufsuchen müssen, und stehen darüber hinaus im Einklang mit den Daten der Einzelkomponente „Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“ des kombinierten primären Endpunkts. Folglich kann eine Behandlung mit Vutrisiran nicht nur die krankheitsbedingte Belastung für die Patienten erheblich reduzieren, sondern hat auch das Potential, das Gesundheitssystem zu entlasten.

Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT)

Die Gehstrecke gemessen anhand des 6MWT bildet die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten ab. Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz haben eine reduzierte funktionelle Kapazität, wodurch ihr Alltag enorm eingeschränkt ist. Die Erfassung des 6MWT ermöglicht eine Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herzens und damit der funktionellen Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer ATTR-CM, die im Laufe der Erkrankung aufgrund der Krankheitsprogression stetig und in der Regel irreversibel abnehmen.

Die Ergebnisse zur Veränderung des 6MWT von Baseline bis Monat 30 zeigen einen Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran von 26,5 Meter in der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 26,46 [13,38; 39,55]; $p < 0,0001$) und 32,1 Meter in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 32,09 [14,03; 50,15]; $p = 0,0005$). Diese Behandlungsunterschiede übersteigen die etablierte minimale klinisch bedeutsame Differenz des 6MWT bei Patienten mit einer ATTR-CM (7–8 Meter) bei Weitem und stellen somit einen klinisch bedeutsamen positiven Effekt von Vutrisiran auf die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten dar. In weiteren Analysen konnten für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT auf Basis verschiedener Schwellenwerte (7 Meter, 10 Meter, 35 Meter) demonstriert werden. Darüber hinaus wurde in der Analyse der tatsächlich beobachteten Werte, also ohne Imputation fehlender Daten, gezeigt, dass die Gehstrecke unter Vutrisiran im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel nicht abgenommen hat und der Krankheitsprogress daher aufgehalten wird. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran schnell ein, und die Kurven beginnen, sich bereits in Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen zu separieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse des 6MWT in der Studie HELIOS-B belegen somit, dass mit Vutrisiran behandelte Patienten ihre funktionelle Leistungsfähigkeit im Gegensatz zur Placebo-Gruppe langfristig weitestgehend aufrechterhalten können. Dieses Ergebnis ist auch deshalb so bedeutsam, da es sich hier um Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von ca. 75 Jahren zu Studienbeginn handelt, bei denen ein Erhalt der in der Regel altersbedingt eingeschränkten Leistungsfähigkeit umso wichtiger ist.

Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse

Patienten mit einer fortschreitenden ATTR-CM entwickeln eine symptomatische Herzinsuffizienz. Anhand der NYHA-Klasse, einem etablierten klinischen Bewertungssystem zur Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Symptombelastung kann der Schweregrad der Herzinsuffizienz gemessen werden. Die NYHA-Klassifizierung stellt ein international anerkanntes Instrument zur Erfassung des Therapieerfolgs dar.

In der Gesamtpopulation blieben 67,8 % der mit Vutrisiran behandelten Patienten in der NYHA-Klasse nach 30 Monaten stabil oder verbesserten sich, verglichen mit 60,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 8,7 % [1,3; 16,1]; $p = 0,0217$). In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation blieben 66,3 % der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe stabil oder verbesserten sich in der NYHA-Klasse, verglichen mit 56,4 % der mit Placebo behandelten Patienten (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 12,5 % [2,7; 22,2]; $p = 0,0121$).

Diese Ergebnisse der Studie HELIOS-B zeigen einen signifikanten Nutzen von Vutrisiran bei dem Erhalt bzw. der Verbesserung der mit einer Herzinsuffizienz einhergehenden Symptomatik.

Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums

Die ATTR-Amyloidose-Stadieneinteilung wurde speziell für die ATTR-CM entwickelt, um die Schwere der voranschreitenden Kardiomyopathie zu beurteilen, und basiert auf objektiven Messungen, die das Ausmaß der Organschädigung bei den betroffenen Patienten widerspiegeln. Aufgrund dessen eignet sich die Erhebung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, um die kardiale Krankheitsprogression zu erfassen und auch eine Prognose zur Überlebenszeit der Patienten zu ermitteln.

Unter Vutrisiran zeigten 60,7 % der Patienten nach 30 Monaten eine Stabilisierung oder Verbesserung des ATTR-Amyloidose-Stadiums, verglichen mit nur 44,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 16,1 [8,1; 24,2]; $p < 0,0001$). Der Behandlungseffekt von Vutrisiran ist auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation zu beobachten, da unter Behandlung mit Vutrisiran 53,1 % der Patienten ein stabiles oder verbessertes ATTR-Amyloidose-Stadium im Monat 30 aufwiesen, verglichen mit nur 38,7 % in der Placebo-Gruppe (adjustierte Differenz [95 %-KI]: 14,8 [3,7; 26,0]; $p = 0,0112$).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum Schweregrad der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse zeigen auch diese Daten, dass Vutrisiran das Fortschreiten der durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kardiomyopathie bedingten Organschädigungen bei Patienten mit einer ATTR-CM signifikant aufhalten kann.

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)

Die EQ-5D-VAS ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der positive Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM. Für die Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der EQ-5D-VAS zeigt sich sowohl in der Gesamtpopulation (LS Mean Difference [95 %-KI]: 4,5 [1,7; 7,4]; $p = 0,0020$) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS Mean Difference [95 %-KI]: 7,3 [3,2; 11,4]; $p = 0,0005$) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Monat 30 zugunsten der Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassend spiegelt sich die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter der Behandlung mit Vutrisiran in einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten wider.

Veränderung des Ausmaßes der Herzscheidung gemessen anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und Troponin I

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer Kardiomyopathie, die eine schwerwiegende und kontinuierlich fortschreitende Manifestation der ATTR-Amyloidose darstellt und eine der Haupttodesursachen der betroffenen Patienten ist. Die Herzscheidung wurde in der Studie HELIOS-B anhand der Biomarker NT-proBNP und Troponin I gemessen, welche bei kardialen Stress und einer Schädigung des kardialen Gewebes vermehrt ausgeschüttet werden und nicht nur den Verlauf, sondern auch die Prognose eines Patienten mit Herzinsuffizienz anzeigen.

Über einen Zeitraum von 30 Monaten zeigte die Behandlung mit Vutrisiran einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf Veränderungen des NT-proBNP im Serum im Vergleich zu Baseline, mit konsistenten Ergebnissen sowohl in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,61; 0,76]; $p < 0,0001$) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,57 [0,49; 0,66]; $p < 0,0001$). Ein ebenfalls positiver Effekt wurde anhand der Troponin-I-Serumkonzentration gezeigt, und zwar in der Gesamtpopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,68 [0,62; 0,75]; $p < 0,0001$) und der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (GFCR Vutrisiran/Placebo [95 %-KI]: 0,55 [0,48; 0,63]; $p < 0,0001$).

Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse der Studie HELIOS-B für diese wichtigsten kardialen Biomarker sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation einen signifikanten Behandlungsvorteil unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo. Auf Basis der Werte im Studienverlauf sieht man außerdem, dass Vutrisiran im Gegensatz zu Placebo ein Fortschreiten der kardialen Schädigung weitestgehend verhindern kann. Dieser klinisch relevante Vorteil unter der Behandlung mit Vutrisiran auf die kardiale Schädigung ist zudem konsistent mit positiven Effekten auf die Herzfunktion, gezeigt anhand echokardiographischer Messungen in HELIOS-B. So verbesserte Vutrisiran die diastolische Funktion und milderte den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rückgang der systolischen Funktion des linken und rechten Ventrikels nach 18 Monaten im Vergleich zu Placebo ab. Dabei war der Erhalt der systolischen Funktion mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Übergeordneten Summenscores des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OSS)*

Die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität ist neben klinischen Endpunkten eines der zentralen Therapieziele bei der Behandlung der ATTR-CM. Der KCCQ-Fragebogen stellt dabei ein globales Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit der Kardiomyopathie dar. Anhand des KCCQ-Fragebogens treffen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Selbsteinschätzung zu körperlichen Einschränkungen, Symptomen, Eigenständigkeit, sozialer Beeinträchtigung und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Damit erfasst der KCCQ-Fragebogen für Patienten mit einer ATTR-CM relevante Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei der KCCQ-OSS die Lebensqualität über die Dimensionen hinweg zusammenfasst.

Bei einer Behandlungsdauer von 30 Monaten wurden bei Patienten unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo klinisch relevante Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß KCCQ-OSS festgestellt. Es traten Unterschiede in der Behandlung zugunsten von Vutrisiran von 5,8 Punkten bei der Gesamtpopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 5,80 [2,40; 9,20]; $p = 0,0008$) und von 8,69 Punkten bei der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,69 [3,98; 13,40]; $p = 0,0003$) auf. Dabei tritt der Behandlungseffekt durch Vutrisiran sehr schnell ein, und die Kurven für die beobachteten Werte zeigen bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 eine Separierung zwischen den Behandlungsgruppen. Die Größe des Behandlungseffekts überstieg in beiden Populationen die festgelegte minimale klinisch bedeutsame Veränderung von 5 Punkten im KCCQ-OSS. In weiteren Analysen wurden darüber hinaus für beide Populationen statistisch signifikante Vorteile für Vutrisiran in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des KCCQ-OSS auf Basis verschiedener Schwellenwerte (5 Punkte, 10 Punkte) demonstriert.

Wie schon beim 6MWT zeigt auch die Analyse der beobachteten Werte des KCCQ-OSS ohne Imputation, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten, die über 30 Monate mit Vutrisiran behandelt werden, im Vergleich zu Studienbeginn im Mittel weitestgehend erhalten bleibt.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy (Norfolk-QoL-DN)

Patienten mit einer ATTR-CM können auch Symptome einer Polyneuropathie aufweisen. Um zu erfassen, wie sich die krankheitsbedingte Polyneuropathie auf das physische und psychosoziale Empfinden der Patienten auswirkt, und welchen Einfluss dies auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, wurde neben dem KCCQ-Fragebogen auch der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen in der Studie HELIOS-B erhoben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach 30 Monaten führte die Behandlung mit Vutrisiran im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der von den Patienten selbst berichteten Auswirkungen der Polyneuropathie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der Gesamtpopulation betrug die Änderung des LS *Mean* des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,1 Punkte und in der Placebo-Gruppe 10,4 Punkte, was einer LS *Mean Difference* (Vutrisiran – Placebo) von -5,3 Punkten (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -5,3 [-8,1; -2,6]; $p = 0,0001$) zugunsten von Vutrisiran entspricht. In der Vutrisiran-Monotherapiepopulation betrug die Änderung des LS *Mean* des Norfolk QoL-DN-Gesamtwerts von Baseline bis zu Monat 30 in der Vutrisiran-Gruppe 5,0 Punkte und in der Placebo-Gruppe 12,5 Punkte. Dies entspricht einer LS *Mean Difference* von -7,5 Punkten (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -7,5 [-11,4; -3,7]; $p = 0,0001$) zugunsten von Vutrisiran. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des KCCQ-OSS ist eine Separierung der Kurven zwischen den Behandlungsgruppen auch hier bereits zum ersten Messzeitpunkt in Monat 6 zu beobachten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Vorteile von Vutrisiran bei der Aufrechterhaltung des Wohlbefindens und der Lebensqualität von Patienten mit einer ATTR-CM auch auf die durch eine Polyneuropathie beeinflusste Lebensqualität ausgeweitet werden können.

Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B demonstrieren die überlegene Wirksamkeit von Vutrisiran für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vutrisiran zeigt dabei in allen untersuchten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Diese Endpunkte spiegeln das gesamte Spektrum der klinischen Auswirkungen der ATTR-CM wider, inklusive aller zehn prädefinierten primären und sekundären Endpunkte. Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten bleiben durch eine Behandlung mit Vutrisiran langfristig erhalten. Dasselbe gilt auch für die Symptomlast und das Ausmaß der Organschädigungen. Gleichzeitig wird die Mortalität deutlich gesenkt und ein Stopp der Krankheitsprogression bewirkt. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit von Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent demonstriert, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline. Der medizinische Nutzen der Behandlung mit Vutrisiran ist damit eindeutig belegt.

Sicherheit

Die nachfolgende Tabelle 1-8 fasst die Ergebnisse der Studie HELIOS-B von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Placebo für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-B: Gesamtraten und Ereignisse auf Ebene von SOC und PT, sowie UE von speziellem Interesse

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
Gesamtrate UE				
UE jeglichen Schweregrads	322 (98,8)	323 (98,5)	192 (98,0)	194 (97,5)
Schwere UE	201 (61,7)	220 (67,1)	112 (57,1)	135 (67,8)
SUE	158 (48,5)	194 (59,1)	93 (47,4)	126 (63,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten	10 (3,1)	13 (4,0)	6 (3,1)	10 (5,0)
SOC und PT				
UE jeglichen Schweregrads				
SOC: Herzerkrankungen	147 (45,1)	169 (51,5)	90 (45,9)	115 (57,8)
PT: Vorhofflimmern	69 (21,2)	68 (20,7)	30 (15,3)	35 (17,6)
PT: Herzinsuffizienz	101 (31,0)	128 (39,0)	71 (36,2)	99 (49,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110 (33,7)	126 (38,4)	60 (30,6)	77 (38,7)
PT: COVID-19	87 (26,7)	99 (30,2)	44 (22,4)	61 (30,7)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (20,2)	66 (20,1)	34 (17,3)	27 (13,6)
PT: Arthralgie	33 (10,1)	39 (11,9)	12 (6,1)	11 (5,5)
PT: Rückenschmerzen	39 (12,0)	32 (9,8)	25 (12,8)	17 (8,5)
Schwere UE				
SOC: Herzerkrankungen	83 (25,5)	99 (30,2)	45 (23,0)	66 (33,2)
PT: Vorhofflimmern	13 (4,0)	11 (3,4)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Herzinsuffizienz	32 (9,8)	47 (14,3)	20 (10,2)	40 (20,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (10,1)	45 (13,7)	18 (9,2)	33 (16,6)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	23 (7,1)	31 (9,5)	11 (5,6)	20 (10,1)
SUE				
SOC: Herzerkrankungen	116 (35,6)	124 (37,8)	60 (30,6)	78 (39,2)
PT: Vorhofflimmern	26 (8,0)	20 (6,1)	7 (3,6)	7 (3,5)
PT: Herzinsuffizienz	38 (11,7)	57 (17,4)	25 (12,8)	43 (21,6)
PT: Herzinsuffizienz akut	13 (4,0)	18 (5,5)	5 (2,6)	6 (3,0)
PT: Stauungsinsuffizienz	4 (1,2)	15 (4,6)	2 (1,0)	7 (3,5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-B	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)			
	Gesamtpopulation		Vutrisiran-Monotherapie	
	Vutrisiran (N = 326)	Placebo (N = 328)	Vutrisiran (N = 196)	Placebo (N = 199)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	52 (16,0)	53 (16,2)	27 (13,8)	40 (20,1)
PT: Pneumonie	12 (3,7)	10 (3,0)	5 (2,6)	6 (3,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	31 (9,5)	31 (9,5)	16 (8,2)	20 (10,1)
UESI				
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche	56 (17,2)	62 (18,9)	32 (16,3)	37 (18,6)
Akutes Nierenversagen – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	57 (17,4)	34 (17,3)	38 (19,1)
Maligne oder unspezifizierte Tumoren	30 (9,2)	45 (13,7)	12 (6,1)	21 (10,6)
Herzrhythmusstörungen gemäß HLGT	140 (42,9)	152 (46,3)	68 (34,7)	88 (44,2)
Herzinsuffizienz – Enger Umfang	127 (39,0)	169 (51,5)	84 (42,9)	113 (56,8)
Herzinsuffizienz – Enger und breiter Umfang	161 (49,4)	196 (59,8)	96 (49,0)	126 (63,3)
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung – Enger und breiter Umfang	55 (16,9)	58 (17,7)	31 (15,8)	32 (16,1)
Reaktionen an der Injektionsstelle	7 (2,1)	8 (2,4)	0	0
Augenerkrankungen	47 (14,4)	66 (20,1)	20 (10,2)	32 (16,1)
HLGT: <i>High Level Group Term</i> ; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitspopulation); n: Zahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse				

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

Unter Vutrisiran oder Placebo hatten in der Studie HELIOS-B vergleichbar viele Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrads, sowohl in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 98,8 %; Placebo: 98,5 %) als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 98,0 %; Placebo: 97,5 %). Dagegen wurden unter Vutrisiran deutlich weniger Patienten berichtet, bei denen mindestens ein schweres UE auftrat, als unter Placebo. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation (Vutrisiran: 48,5 %; Placebo: 59,1 %) als auch die Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 47,4 %; Placebo: 63,3 %) mit jeweils einer Differenz von mehr als 10 % der Patientenanteile. Auch für schwerwiegende UE (SUE) zeigt sich unter Vutrisiran in der Gesamtpopulation (Vutrisiran: 61,7 %; Placebo: 67,1 %) und in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (Vutrisiran: 57,1 %; Placebo: 67,8 %) ein geringerer Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein SUE auftrat, im Vergleich zur entsprechenden Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 3,1 % unter Vutrisiran und 4,0 % unter Placebo in der Gesamtpopulation bzw. 3,1 % vs. 5,0 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation sehr niedrig, mit einem geringen Unterschied zugunsten von Vutrisiran.

Spezifische Ereignisse differenziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Die Mehrzahl spezifischer UE jeglichen Schweregrads trat unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo ähnlich häufig oder mit geringerer Häufigkeit auf. Die insgesamt häufigsten Ereignisse wurden bei den PTs „Herzinsuffizienz“ und „Vorhofflimmern“ unter der SOC „Herzerkrankungen“ sowie dem PT „COVID-19“ unter der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ berichtet. Für die meisten dieser Ereignisse wurden ebenfalls weniger Ereignisse unter Vutrisiran im Vergleich zu Placebo beobachtet, und zwar sowohl in der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.

Auch für schwere UE und SUE zeigen sich auf Ebene der SOC und PT insbesondere für kardiale Ereignisse geringere Häufigkeiten unter Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl für die Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Bei dem SOC „Herzerkrankungen“ wiesen unter Vutrisiran weniger Patienten Ereignisse für die spezifischen PTs „Herzinsuffizienz“, „Herzinsuffizienz akut“ sowie „Stauungsinsuffizienz“ im Vergleich zur jeweiligen Placebo-Gruppe auf. Dies gilt gleichermaßen sowohl für schwere als auch schwerwiegende Ereignisse.

In den weiteren SOC und PT waren die Anteile der Patienten mit einem Ereignis unter der Behandlung mit Vutrisiran gegenüber Placebo weitestgehend vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Die meisten untersuchten UESI traten unter Behandlung mit Placebo häufiger auf als unter Vutrisiran. Für die SMQs „Herzinsuffizienz“ und den HLGTT „Herzrhythmusstörungen“ bestand für Patienten unter Vutrisiran in beiden Analysepopulationen ein Vorteil im Vergleich zu Placebo. Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde eine vergleichbare Anzahl an Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen sowohl bei der Gesamtpopulation als auch der Vutrisiran-Monotherapiepopulation berichtet. Die vorteilhaften Raten von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen unter Vutrisiran stehen in Übereinklang mit den berichteten Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten.

In der Placebo-Gruppe traten bei anteilig mehr Patienten Augenerkrankungen auf als unter der Behandlung mit Vutrisiran. Dieses Ergebnis deutet also nicht auf ein erhöhtes Risiko für Augenerkrankungen bei Patienten hin, die mit Vutrisiran behandelt wurden.

Zwischenfazit zur Sicherheit von Vutrisiran

Die Ergebnisse zur Sicherheit der Studie HELIOS-B stehen in Einklang mit dem bereits in der pivotalen Studie HELIOS-A im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie beobachteten Sicherheitsprofil von Vutrisiran. Die Gesamtraten von UE jeglichen Schweregrads waren unter Vutrisiran und Placebo vergleichbar. Die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis in Bezug auf die Gesamtraten schwerer UE und SUE, auf kardiale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwere und schwerwiegende Ereignisse sowie in Bezug auf UE, die zum Therapieabbruch führten, weisen hingegen Unterschiede zugunsten von Vutrisiran gegenüber Placebo auf, die zum Teil deutlich ausfallen. Aus der Betrachtung der UESI ergeben sich keine Sicherheitssignale für Vutrisiran. Somit bestätigt die Studie HELIOS-B das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Vutrisiran.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	ATTR-CM	Nein.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Gesamtschau zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B zeigen, dass Vutrisiran in Übereinklang mit einem schnellen und anhaltenden Knockdown des krankheitsverursachenden Transthyretins (TTR) hochwirksam bei der Behandlung der ATTR-CM ist und den derzeit ungedeckten klinischen Bedarf in einem beträchtlichen Maße adressiert. In allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten der Studie HELIOS-B zeigt sich ausnahmslos ein signifikanter Vorteil für Vutrisiran gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.

- Im primären Komposit-Endpunkt führte die Behandlung mit Vutrisiran in der Gesamtpopulation zu einer signifikanten Verringerung des Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase. In der Einzelbetrachtung der Gesamtmortalität über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vutrisiran-Monotherapiepopulation erzielt, mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Risikos für Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 33 % in der randomisiert-kontrollierten Studienphase und einer ebenfalls signifikanten Verringerung der Risikos um 35 % für die Gesamtmortalität über 42 Monate. Bemerkenswert ist, dass diese Vorteile einer Behandlung mit Vutrisiran in allen vordefinierten Subgruppen konsistent sind, einschließlich Alter, Tafamidis-Behandlung zu Baseline, ATTR-Amyloidose-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP zu Baseline.

- Vutrisiran demonstrierte auch statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo in Bezug auf die funktionelle Leistungsfähigkeit (6MWT), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) und den Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse). Bemerkenswert ist, dass die beobachteten Werte des 6MWT sowie des KCCQ-OSS unter Vutrisiran im Mittel über den Studienverlauf weitestgehend auf dem Niveau der Ausgangswerte vor der Behandlung erhalten blieben. Damit kann Vutrisiran die funktionelle Leistungsfähigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aufrechterhalten – ein äußerst relevantes Ergebnis angesichts der im Krankheitsverlauf erwarteten signifikanten Abnahme dieser patientenrelevanten Parameter. Der Verlauf der wichtigsten kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin I zeigen, dass Vutrisiran das Fortschreiten der Herzscheidung weitestgehend verhindern kann. Angesichts des natürlichen Krankheitsverlaufs der ATTR-CM, der durch eine rasche Progression gekennzeichnet ist, und den irreversiblen Verlust körperlicher Funktionen, der Lebensqualität und der Herzgesundheit mit sich führt, stellen diese Ergebnisse einen äußerst relevanten Behandlungsvorteil von Vutrisiran dar.
- Vutrisiran weist ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das sich indikationsübergreifend auch in den Ergebnissen der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie HELIOS-B widerspiegelt und mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt ist.

Einordnung der Ergebnisse der Studie HELIOS-B in den Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv der Studie HELIOS-B spiegelt die heutige Patientenpopulation mit einer ATTR-CM in der klinischen Praxis wider, die gemäß aktuellem diagnostischen und therapeutischen Standard versorgt wird. Dabei wurde ein relevanter Patientenanteil von 5,6 % (37 Patienten) an Studienzentren in Deutschland eingeschlossen. Im Vergleich zu den Studien ATTR-ACT (Tafamidis) und ATTRIBUTE-CM (Acoramidis) befanden sich die Patienten in der Studie HELIOS-B im Durchschnitt in einem früheren Krankheitsstadium und wurden intensiver mit zusätzlichen indikationsspezifischen sowie herzinsuffizienzspezifischen Therapien behandelt. Dies ist auch darin begründet, dass mittlerweile aufgrund des bedeutsamen Fortschritts bei nicht-invasiven bildgebenden Verfahren mehr Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden können. Daher ist der durchschnittliche klinische Phänotyp zum Zeitpunkt der Diagnose heutzutage weniger schwer ausgeprägt als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zuvor, und auch die Prognose der Patienten hat sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert. Dabei ist Vutrisiran die einzige Therapie, für die ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität in einer heutigen Patientenpopulation nachgewiesen werden konnte.

Ein aussagekräftiger studienübergreifender Vergleich der zugelassenen Wirkstoffe aufgrund der sukzessiv verbesserten medizinischen Standards über die Dauer dieser drei Studien ist daher nicht möglich. Das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens unter Vutrisiran ist jedoch auch deshalb bemerkenswert, da die Ergebnisse der Studie HELIOS-B auf Basis einer heute typischen und weniger morbiditen Patientenpopulation erhoben wurden. So erhielten die Patienten in HELIOS-B aus ethischen Gründen eine Begleittherapie nach aktuellen Therapiestandards: Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 40 % der Patienten bereits stabil auf Tafamidis als Hintergrundtherapie eingestellt, und 80 % der Patienten wurden mit Schleifendiuretika zu Baseline behandelt. Zudem wiesen die Patienten im Vergleich zu früheren Phase-3-Studien eine weniger schwere Erkrankung zu Studienbeginn von HELIOS-B auf. Daher hätte man erwarten können, dass die Möglichkeit, einen Behandlungsvorteil von Vutrisiran gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, eingeschränkt war, beispielsweise aufgrund von Deckeneffekten. Dennoch wurden mit Vutrisiran signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in allen hier dargestellten Wirksamkeitsendpunkten erzielt und die beobachtete Gesamtmortalität annähernd auf das Niveau der erwartbaren altersbedingten Mortalität abgesenkt. Die für die heutige Patientenpopulation repräsentativen Ergebnisse der Studie HELIOS-B unterstreichen die Bedeutung des therapeutischen Nutzens von Vutrisiran in der aktuellen klinischen Praxis.

Vutrisiran ermöglicht zudem die Behandlung einer breiteren Patientenpopulation als Tafamidis. Gemäß G-BA, EMA und gängiger Leitlinien profitieren Patienten, die an einer ATTR-CM leiden und bereits eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III aufweisen, nicht von einer Behandlung mit Tafamidis. Für kardiovaskuläre Hospitalisierungen hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Patienten mit einer NYHA-Klasse III sogar einen signifikanten Nachteil für Tafamidis festgestellt. Subgruppenanalysen von Patienten der Studie HELIOS-B mit einer NYHA-Klasse III bestätigen hingegen die Vorteile für Vutrisiran, mit für alle untersuchten Subgruppen konsistenten Ergebnissen.

Darüber hinaus waren die Behandlungsvorteile für Vutrisiran in der Gesamtpopulation durchweg konsistent mit den Ergebnissen in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation. Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus können nicht getroffen werden. Die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der Studie HELIOS-B in Bezug auf die Gesamtmortalität, die Morbidität, die funktionelle Leistungsfähigkeit, die Herzgesundheit und die Lebensqualität zeigen, dass Vutrisiran das Potenzial hat, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

Des Weiteren erfolgt die Darreichung von Vutrisiran patientenfreundlich über eine einfache subkutane Anwendung und einer praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr. Neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bietet Vutrisiran zudem die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen. Diese Eigenschaften

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bieten zusätzliche Vorteile für Patienten, bei denen die tägliche orale Behandlung mit Tafamidis bzw. die zweimal tägliche Einnahme von Acoramidis eine Herausforderung darstellt. Vutrisiran hat daher auch das Potenzial, die Therapieadhärenz zu verbessern.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie HELIOS-B konnte durch die Behandlung mit Vutrisiran eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erreicht werden. Trotz dieser überzeugenden positiven Ergebnisse kann auf Basis der placebokontrollierten Studie HELIOS-B nach der Methodik der Nutzenbewertung formal keine Aussage über den Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zVT Tafamidis abgeleitet werden. Somit kann auf Basis der verfügbaren Evidenz für Vutrisiran zur Behandlung von Patienten mit einer ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Tafamidis nicht belegt werden. Die Ergebnisse der Studie HELIOS-B demonstrieren jedoch eindrucksvoll den medizinischen, patientenrelevanten Nutzen von Vutrisiran in der Zielpopulation. Sie zeigen, dass Vutrisiran den therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation in erheblichem Umfang deckt und zahlreiche versorgungsrelevante Vorteile bietet. Insgesamt hat Vutrisiran das Potenzial, als Erstlinientherapie zu einem neuen Therapiestandard für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

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

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

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

Vutrisiran (Amvuttra[®]) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) und zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet ist die ATTR-CM.

Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende Erkrankung, die durch Ablagerung von krankheitsverursachenden Amyloidfibrillen aus fehlgefaltetem Transthyretin (TTR)-Protein in einer Vielzahl von Geweben und Organen verursacht wird. Aufgrund ihres multisystemischen Charakters ist die ATTR-Amyloidose durch ein heterogenes Krankheitsbild mit entsprechend vielfältigen Symptomen gekennzeichnet und führt zu erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten. Die Kardiomyopathie ist eine häufige Manifestation der ATTR-Amyloidose, deren Ätiologie auf der Anhäufung von TTR-Amyloidfibrillen im Herzen beruht. Diese Ausprägung der Amyloidose mit kardialer Beteiligung wird als ATTR-CM bezeichnet. Charakteristisch für die ATTR-CM ist der progressive Verlust der Herzfunktion, welcher letztendlich zum Tode führt. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren.

Mit dem hier zu bewertenden Arzneimittel Vutrisiran steht nun erstmalig eine medikamentöse Therapie zur Verfügung, die mittels RNA-Interferenz (RNAi) die TTR-Proteinbiosynthese unterbindet und einen schnellen und anhaltenden Knockdown von toxischem TTR bewirkt. Damit adressiert Vutrisiran die grundlegende Ursache der Erkrankung, ein in der ATTR-CM gänzlich neuer Therapieansatz. Die Wirksamkeit von Vutrisiran konnte bereits eindrucksvoll bei der Behandlung der polyneuropathischen Manifestation der ATTR-Amyloidose demonstriert werden.

Die Indikation zur Behandlung mit Vutrisiran ist unabhängig von der Krankheitsätiologie (wtATTR- oder hATTR-Amyloidose), dem individuellen Genotyp im Fall einer hATTR-Amyloidose, dem gleichzeitigen Vorliegen einer polyneuropathischen Beteiligung sowie einer potenziellen Vortherapie der Patienten. Die in der Studie HELIOS-B beobachtete Wirksamkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Vutrisiran bei Patienten mit einer ATTR-CM hinsichtlich der Reduktion des Mortalitätsrisikos und schwerer Morbidität sowie der Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität war konsistent über alle prädefinierten Subgruppen hinweg, einschließlich Alter, Tafamidis-Therapie zu Studienbeginn, ATTR-Krankheitstyp, NYHA-Klasse und NT-proBNP-Werte zu Studienbeginn. Somit kann Vutrisiran in der Behandlung der ATTR-CM umfassend eingesetzt werden.

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

Aufgrund der progredienten und irreversiblen Schädigung des Herzens ist nicht nur eine frühzeitige Diagnose, sondern auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung dieser aggressiv und rasch tödlich verlaufenden Erkrankung angezeigt. Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ist essenziell, um die weitere Ablagerung von toxischem TTR so früh wie möglich zu verhindern. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist es, die Schädigung des Herzens und weiterer Gewebe und Organe zu begrenzen, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten sowie das Mortalitätsrisiko zu reduzieren.

Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der ATTR-CM waren lange Zeit auf eine symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz limitiert. Nur bei einem schweren fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung bestand bei einzelnen Patienten mit einer hereditären ATTR-Amyloidose die Möglichkeit einer Leber- oder kombinierten Herz-Leber-Transplantation. Mit der Zulassung des TTR-Stabilisators Tafamidis wurde im Jahr 2020 erstmals eine indikationsspezifische medikamentöse Therapie der ATTR-CM eingeführt. In diesem Jahr wurde mit dem Wirkstoff Acoramidis ein weiterer TTR-Stabilisator zugelassen.

Trotz der Verfügbarkeit dieser TTR-Stabilisatoren als zugelassene Therapien für die Behandlung der ATTR-CM besteht dennoch ein beträchtlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da viele Patienten trotz Behandlung in ihrer Erkrankung fortschreiten und weiterhin eine Übersterblichkeit aufweisen. Es bestehen zudem Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit von Tafamidis und Acoramidis insbesondere in Bezug auf Patienten mit einer NYHA-Klasse III. So profitieren diese Patienten im Endpunkt Hospitalisierungen nicht von einer Behandlung mit Tafamidis, bei kardiovaskulären Hospitalisierungen besteht sogar ein signifikanter Nachteil für Tafamidis gegenüber Placebo. Auch unter Acoramidis ist die Wirksamkeit bei Patienten mit einer ATTR-CM und NYHA-Klasse III endpunktübergreifend reduziert oder fehlt gänzlich.

Vor diesem Hintergrund besteht insgesamt ein weiterhin hohes Interesse an indikationsspezifischen Therapien, die den verbleibenden ungedeckten medizinischen Bedarf insbesondere durch einen innovativen Wirkansatz decken. Im Speziellen wird eine alternative Behandlungsoption benötigt, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- gezielt auf die der Erkrankung zugrunde liegende Ursache wirkt, indem sie die Produktion des toxischen TTR hemmt und so möglichst frühzeitig den Krankheitsprogress aufhält,
- die erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit einer ATTR-CM reduzieren kann,
- eine weitere Verschlechterung der Lebensqualität, der körperlichen Funktion sowie der kardialen Schädigung aufhalten kann,
- konsistent über alle Patiententypen hinweg wirksam ist,
- und die eine weniger belastende und seltenere Verabreichung aufweist, insbesondere auch bei polypharmazierten Patienten, die Schwierigkeiten mit der täglichen oder gar zweimal täglichen oralen Einnahme von TTR-Stabilisatoren haben.

Mit der Zulassung von Vutrisiran zur Behandlung der ATTR-CM steht in dieser Indikation nun erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, der in den Pathomechanismus *upstream* der TTR-Stabilisatoren eingreift und die Bildung von toxischem TTR verhindern kann.

Bei Vutrisiran handelt es sich um eine kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*, siRNA), die mittels RNA-Interferenz (RNAi) die Synthese von Wildtyp- und mutiertem TTR unterbindet. Die GalNAc-Konjugation des Moleküls ermöglicht die rasche und zielgerichtete Aufnahme in die Hepatozyten, wo die TTR-Proteinbiosynthese stattfindet. In Zusammenspiel mit der von Alnylam entwickelten *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC)-Technologie führt Vutrisiran zu einer schnellen, robusten und anhaltenden Senkung des Serum-TTR-Spiegels.

In der Studie HELIOS-B wurden bei Patienten mit einer ATTR-CM statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile unter Vutrisiran gegenüber Placebo in allen zehn primären und sekundären Endpunkten sowie weiteren explorativen Endpunkten nachgewiesen. Diese Vorteile bestanden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten, die mit Vutrisiran als Monotherapie ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie behandelt wurden. Die beobachtete Wirksamkeit war in allen *a priori* festgelegten Subgruppen konsistent und unabhängig von Alter, einer Tafamidis-Begleittherapie zu Studienbeginn, dem ATTR-Krankheitstyp, der NYHA-Klasse oder den NT-proBNP-Werten zu Studienbeginn.

Dabei entspricht die im Vutrisiran-Behandlungsarm von HELIOS-B beobachtete Gesamtmortalität annähernd der erwartbaren Mortalität der allgemeinen Bevölkerung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht des durchschnittlichen Patienten in dieser Studie. Darüber hinaus blieben die kardialen Parameter der in HELIOS-B mit Vutrisiran behandelten Patienten im Durchschnitt konstant, und die Patienten zeigten zudem einen relativen Erhalt der funktionellen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert vor der Behandlung.

Das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens unter Vutrisiran ist auch deshalb bemerkenswert, da die Ergebnisse der Studie HELIOS-B auf Basis einer heute typischen und weniger morbiditen Patientenpopulation erhoben wurden (siehe Abschnitt 1.5, insbesondere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Seite 24 und Seite 26). Daher hätte man erwarten können, dass die Möglichkeit, einen Behandlungsvorteil von Vutrisiran gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen, eingeschränkt war, beispielsweise aufgrund von Deckeneffekten. Dennoch zeigt Vutrisiran gegenüber Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen bei allen primären und sekundären Endpunkten der Gesamtpopulation. Trotz des hohen Anteils von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation über alle hier dargestellten zehn primären und sekundären sowie explorativen Endpunkte hinweg konsistent mit den ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnissen der Vutrisiran-Monotherapiegruppe. Daher demonstrieren die Ergebnisse der Studie HELIOS-B, was bei einer heutigen Patientenpopulation in der klinischen Praxis erreicht werden kann, und unterstreichen gleichzeitig den Wert einer frühzeitigen Intervention mit Vutrisiran bei dieser schnell fortschreitenden Erkrankung. Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus können nicht getroffen werden.

In Anbetracht des natürlichen Krankheitsverlaufs der ATTR-CM, der durch eine rasche Progression, einen in der Regel irreversiblen Verlust der kardialen und funktionellen Leistungsfähigkeit, eine Verringerung der Lebensqualität sowie eine Übersterblichkeit der Patienten gekennzeichnet ist, stellen die Ergebnisse der Studie HELIOS-B einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen von Vutrisiran für alle Patienten mit einer ATTR-CM dar.

Auch das bereits bekannte gute Sicherheitsprofil von Vutrisiran wurde indikationsübergreifend bestätigt und ist mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt.

Zusammenfassend stellt Vutrisiran eine wertvolle neue zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit einer ATTR-CM dar, die sich durch einen schnellen und anhaltenden Knockdown von toxischem TTR auszeichnet. So führt Vutrisiran zu einer signifikanten Reduktion von Mortalität und Morbidität, dem Erhalt der Herzfunktion und der funktionellen Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität und adressiert daher bei allen ATTR-CM-Patiententypen den bestehenden therapeutischen Bedarf in bedeutendem Maße. Damit hat Vutrisiran das Potenzial, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	ATTR-CM	1.788–1.840
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	ATTR-CM	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Zusatznutzen nicht belegt	1.788–1.840
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	ATTR-CM	300.962,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	ATTR-CM	Tafamidis	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	135.138,33 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Amyloidose erfahren ist. Die Behandlung sollte so früh wie möglich im Krankheitsverlauf begonnen werden, um ein zunehmendes Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Amvuttra beträgt 25 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal alle 3 Monate.

Bei Patienten, die Amvuttra erhalten, wird zu einer Ergänzung von Vitamin A in einer Dosis von ungefähr 2.500 IE bis 3.000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) geraten.

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.

Es liegen nur wenig Daten zu Vutrisiran bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium IV gemäß *New York Heart Association* (NYHA) und bei Patienten, die sich sowohl im Stadium III gemäß NYHA als auch im Stadium III des *National Amyloidosis Centre* (NAC) befinden, vor. Wenn Patienten, die mit Vutrisiran behandelt werden, diese Stadien erreichen, deuten diese Daten jedoch darauf hin, dass die Behandlung fortgesetzt werden kann.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte Amvuttra so bald wie möglich verabreicht werden. Die 3-monatliche Dosierung sollte ab der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ obere Normgrenze [*Upper Limit of Normal*, ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] $> 1 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittelschwerer (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN und beliebiger AST-Wert) Leberfunktionsstörung. Vutrisiran wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 mL/Min/1,73 m²) erforderlich. Vutrisiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amvuttra bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Amvuttra ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Amvuttra kann von medizinischem Fachpersonal, dem Patienten oder einer Pflegeperson verabreicht werden.

Amvuttra kann von Patienten oder Pflegepersonen injiziert werden, nachdem diese vom medizinischen Fachpersonal in die richtige Technik der subkutanen Injektion eingewiesen wurden.

Dieses Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur zur Einmalanwendung bestimmt.

Die Lösung ist einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. Sie darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt ist oder Partikel enthält.

Wenn die Fertigspritze gekühlt gelagert wurde, sollte sie vor der Anwendung etwa 30 Minuten lang im Umkarton Raumtemperatur annehmen.

- Die subkutane Injektion ist an einer der folgenden Stellen zu verabreichen: Abdomen, Oberschenkel oder Oberarme. Die Injektion in den Oberarm darf nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Pflegeperson verabreicht werden. Amvuttra darf

nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Bereiche injiziert werden.

- Bei Injektion in die Bauchdecke ist der Bereich um den Bauchnabel zu meiden.

Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Mangel

Durch Reduktion des Transthyretin (TTR)-Proteins im Serum führt die Behandlung mit Amvuttra zu einer Verringerung der Vitamin-A-Spiegel (Retinol) im Serum. Vor Einleitung einer Therapie mit Amvuttra sollten Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und okuläre Symptome oder Krankheitszeichen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels untersucht und beurteilt werden.

Patienten, die Amvuttra erhalten, sollten Vitamin A in einer Dosierung von ungefähr 2.500 IE bis 3.000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) erhalten, um das potenzielle Risiko okulärer Symptome aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome entwickelt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder -perforation.

In den ersten 60 Tagen der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Verbindung stehen. Vor der Einleitung einer Therapie mit Amvuttra muss daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Amvuttra und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt, und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; sie sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als 12 Monate lang vermindert sein.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte Amvuttra abgesetzt werden. Es kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, ob eine Vitamin-A-Ergänzung im ersten Trimenon einer ungeplanten Schwangerschaft fort- oder abzusetzen ist. Wenn die Vitamin-A-Ergänzung fortgesetzt wird, sollte die tägliche Dosis 3.000 IE pro Tag nicht überschreiten, da es für die Anwendung höherer Dosen keine Daten gibt. Im zweiten und dritten Trimenon sollte die Ergänzung mit 2.500 IE bis 3.000 IE Vitamin A wieder aufgenommen werden, wenn sich der Vitamin-A-Spiegel im Serum noch nicht normalisiert hat, da im dritten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-A-Mangel besteht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Ergänzung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiter Amvuttra erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Amvuttra ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Vitamin-A-Ergänzung auf einen Wert über 3.000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Retinolkonzentrationen im Plasma korrigiert; eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Vutrisiran mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen Wechselwirkungen verursacht oder durch sie beeinflusst wird oder die Aktivität von Transportern moduliert. Daher ist nicht zu erwarten, dass Vutrisiran klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufweist.

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

Eine Behandlung mit Amvuttra reduziert den Vitamin-A-Spiegel im Serum. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel können mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor der Einleitung der Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Amvuttra und die Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als 12 Monate lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Amvuttra bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A- und TSH-Spiegels (thyroidstimulierendes Hormon) erfolgen. Der Fötus muss engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vutrisiran in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Vutrisiran beim Tier in die Milch übergeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Amvuttra auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Bei Amvuttra gemeldete Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (häufig), Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (häufig) und Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (häufig). Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, vorübergehend und führten nicht zum Behandlungsabbruch. Alle mit Amvuttra behandelten Patienten mit leichten ALT-Anstiegen waren asymptomatisch und die Mehrheit zeigte eine Normalisierung der ALT-Werte unter fortgesetzter Behandlung.

Weitere Informationen

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) zu entnehmen.