

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra®)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der ATTR-Amyloidose.....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz	8
Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA-Konjugaten in Hepatozyten.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i>)
AGO2	Argonaut 2
ApoE	Apolipoprotein E
ASGPR	Asialoglykoprotein-Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
KCCQ-OSS	Übergeordneter Summenscore des <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure (<i>micro Ribonucleic Acid</i>)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RISC	<i>Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
TTR	Transthyretin
UTR	Nicht-translatierte Region (<i>Untranslated Region</i>)
wtATTR-Amyloidose	Wildtyp-ATTR-Amyloidose

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vutrisiran
Handelsname:	Amvuttra®
ATC-Code:	N07XX18

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18111007	EU/1/22/1681/001	25 mg Vutrisiran in 0,5 mL Lösung (25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)	1 Fertigspritze

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Pathophysiologischer Hintergrund der Transthyretin-Amyloidose

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) [1].

Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende multisystemische Erkrankung. Die ATTR-Amyloidose wird durch die Ablagerung von krankheitsverursachenden Amyloid-Aggregaten aus fehlgefaltetem Transthyretin (TTR)-Protein in einer Vielzahl von Geweben und Organen verursacht. Der Hauptsyntheseort von TTR sind die Hepatozyten der Leber, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas gebildet wird [2, 3]. Die physiologische Funktion des homotetrameren TTR ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich auch im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter of Thyroxin and Retinol*) [4].

In seiner normalen Konfiguration liegt TTR als homotetrameres Protein vor. Bei der ATTR-Amyloidose zerfallen die TTR-Homotetramere jedoch in Dimere und schließlich in instabile Monomere und weitere TTR-Proteinfragmente. Sowohl die Dimere als auch die Monomere liegen dissoziiert in einer partiell ungefalteten Konformation vor, die es ermöglicht, dass sich die TTR-Proteine zu ersten toxischen, nicht-fibrillären Aggregaten zusammenschließen. Diese Aggregate fusionieren in Folge mit TTR-Tetrameren, aber auch mit anderen Proteinen und Proteoglykanen, zu Amyloidfibrillen, welche sich kontinuierlich im extrazellulären Raum des gesamten Körpers ablagern können [5] (Abbildung 2-1). Häufig betroffene Gewebe sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [6, 7].

Der Krankheitsprozess kann entweder erblich oder nicht erblich bedingt sein [7-10]. Ursächlich für die Entstehung der hereditären ATTR-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) sind Mutationen im *TTR*-Gen, die zu Aminosäuresubstitutionen führen, dadurch die Stabilität des tetrameren TTR vermindern und die Entstehung von pathogenen TTR-Amyloidfibrillen begünstigen [11-14]. Es sind ungefähr 160 amyloidogene Punktmutationen im *TTR*-Gen bekannt [7]. Bei der nicht erblichen Wildtyp-ATTR-Amyloidose (wtATTR-Amyloidose) liegt keine pathogene *TTR*-Genvariante vor. Das Wildtyp-TTR-Protein ist jedoch nicht ausreichend stabil, und es entstehen pathologische TTR-Amyloidablagerungen, zumeist im Herzen. Die Instabilität des Wildtyp-TTR-Proteins scheint mit dem Alterungsprozess in Zusammenhang zu stehen, z. B. aufgrund oxidativ bedingter Proteinmodifikationen oder einer Dysregulation der Calciumhomöostase [15-19]. Unabhängig von der Instabilität der TTR-Tetramere werden darüber hinaus auch weitere Mechanismen diskutiert, die zur Pathogenese bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose beitragen können. So kann beispielsweise TTR bei einigen Patienten durch die Umgehung zellulärer Kontrollmechanismen als Monomer aus der Leber

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ausgeschieden werden und somit bereits in einem toxischen, amyloidogenen Zustand in den systemischen Kreislauf gelangen [20, 21]. Darüber hinaus können bereits im Gewebe vorhandene Fibrillen die Amyloidaggregation von nativem TTR weiter beschleunigen, was als *Amyloid Seeding* bezeichnet wird [22, 23].

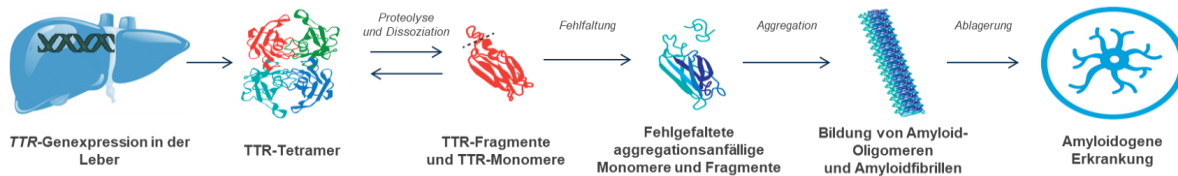


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der ATTR-Amyloidose

ATTR-Amyloidose, Transthyretin-Amyloidose; TTR, Transthyretin

Aufgrund ihres multisystemischen Charakters ist die ATTR-Amyloidose durch ein heterogenes Krankheitsbild mit entsprechend vielfältigen Symptomen gekennzeichnet und führt zu erheblichen Beeinträchtigungen der Patienten [3, 6, 7, 24-27]. Sowohl bei der erblich als auch der nicht erblich bedingten Erkrankung ist eine Kardiomyopathie eine häufige Manifestation der ATTR-Amyloidose. Diese Ausprägung wird als ATTR-CM bezeichnet und ist gekennzeichnet durch die Anhäufung von krankheitsverursachenden TTR-Amyloidfibrillen im Herzen [10]. 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 der Patienten ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [28-32].

Ribonukleinsäure-Interferenz als Mechanismus zur gezielten Stilllegung von Genen

Die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran basiert auf dem Prinzip der Ribonukleinsäure-Interferenz (*Ribonucleic Acid Interference*, RNAi), einem in eukaryotischen Zellen natürlich vorkommenden Mechanismus zur Regulation der Genexpression und zur viralen Abwehr [33-36]. Die Genexpression eines Proteins (Proteinbiosynthese) verläuft in zwei Schritten. Im ersten Schritt, der Transkription eines Gens, wird die Basensequenz der Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) in einzelsträngige Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) umgeschrieben. Im zweiten Schritt, der Translation, wird das mRNA-Transkript dann in die durch das Gen kodierte Protein-Aminosäuresequenz übersetzt [37]. Durch RNAi wird die Expression eines Gens sequenzspezifisch posttranskriptionell inhibiert und damit selektiv die Synthese des entsprechenden Proteins effektiv reduziert [35, 36].

RNAi kann über kleine interferierende RNA-Moleküle (*small interfering Ribonucleic Acid*, siRNA) vermittelt werden [35, 36]. Dies sind synthetische, doppelsträngige RNA-Moleküle mit einer Länge von ca. 21–23 Basenpaaren, die komplementär zur mRNA des Zielgens sind. Initial

wird die siRNA in einen Multiproteinkomplex, den *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex* (RISC), inkorporiert. Innerhalb des RISC wird der siRNA-Doppelstrang dann zu zwei Einzelsträngen entwunden, von denen der sogenannte *Sense*-Strang (oder *Passenger Strand*) direkt abgebaut wird. Der verbleibende siRNA-Einzelstrang wird als *Antisense*-Strang (oder *Guide Strand*) bezeichnet. Dieser *Antisense*-Strang hat eine hohe Affinität zum RISC und bindet innerhalb dieses Komplexes sequenzspezifisch an die Endonuklease Argonaut 2 (AGO2) und die passende komplementäre mRNA des Zielgens [38]. Dadurch wird der Abbau dieser mRNA eingeleitet und die Translation in Protein inhibiert [35, 36, 39] (Abbildung 2-2). Nach dem Abbau der mRNA bindet die siRNA an ein weiteres mRNA-Molekül und der Abbauzyklus kann erneut stattfinden. Hierdurch potenziert sich die Wirkung der siRNA, und die Synthese des entsprechenden Zielproteins wird effektiv unterbunden. Diese Form der Genregulation bezeichnet man auch als posttranskriptionelle Genstilllegung. Da diese Genregulation auf Ebene der mRNA stattfindet, bleibt das entsprechende Gen im Erbgut dabei unverändert.

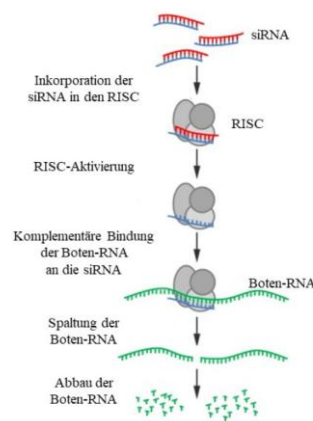


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz

RISC, *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex*; RNA, Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*); siRNA, kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*)

Quelle: Abbildung modifiziert nach Petrova et al. (2013) [40]

Wirkmechanismus von Vutrisiran (Amvuttra®)

Vutrisiran (Amvuttra®) ist ein subkutan angewendetes RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das selektiv gegen die mRNA des *TTR*-Gens gerichtet ist und so die hepatische Proteinbiosynthese des pathogenen TTR effektiv reduziert [41-44]. Diese synthetische siRNA (auch als ALN-TTRsc02 oder ALN-65492 bezeichnet) ist ein doppelsträngiges RNA-Oligonukleotid mit einem 21 Basen langen *Sense*-Strang und einem 23 Basen langen *Antisense*-Strang. Diese beiden RNA-Stränge sind komplementär zueinander mit einem zwei Basen langen Überhang am 3'-Ende des *Antisense*-Strangs [45]. Die siRNA ist homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region (*Untranslated Region*, UTR) am 3'-Ende der *TTR*-mRNA, sodass Vutrisiran gezielt die Proteinexpression sowohl von Wildtyp-Transkripten als auch von Transkripten mutierter Formen des *TTR*-Gens inhibiert [41]. Vutrisiran ist der einzige, zur

Behandlung der ATTR-CM zugelassene Wirkstoff, der die TTR-Produktion inhibiert und so die zugrundeliegende Ursache der Krankheit adressiert [1].

Um die zielgerichtete Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten, dem Hauptsyntheseort des TTR-Proteins, sicherzustellen, wird das N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verfahren genutzt. Dazu enthält das Vutrisiran-Oligonukleotid eine chemische Modifikation, durch die es kovalent an GalNAc gebunden ist, eine dreiwertige Zuckereinheit. GalNAc ist ein hochaffiner Ligand des Asialoglykoprotein-Rezeptors (ASGPR), der in hoher Konzentration auf der Zelloberfläche von Hepatozyten exprimiert wird. Nach Bindung der GalNAc-siRNA-Konjugate an den ASGPR der Hepatozyten werden Ligand (GalNAc-siRNA) und Rezeptor (ASGPR) in endozytotische Vesikel (hier sogenannte *Clathrin-Coated Pits*) aufgenommen, die in das Zytosol der Zelle transportiert werden und dort mit endolysosomalen Kompartimenten fusionieren. In diesen Kompartimenten trennt sich der ASGPR von dem GalNAc-siRNA-Konjugat und wird wieder zurück an die Zelloberfläche transportiert. Auch der GalNAc-Rest wird vom GalNAc-siRNA-Konjugat abgespalten. Nachfolgend passiert die nun unkonjugierte siRNA die Membran der endolysosomalen Kompartimente und gelangt in das Zytoplasma der Hepatozyten. Dort wird die siRNA in den RISC aufgenommen und der RNAi-Prozess initiiert. Die RNAi ist ein natürlich vorkommender Prozess zur Proteinexpression, bei dem der katalytisch aktive RISC mit regulativen Mikro-RNAs (*micro Ribonucleic Acid*, miRNA) interagiert, welche durch partielle Sequenzübereinstimmung mit der Ziel-mRNA die Translation hemmen können und so zur Regulation der Proteinexpression beitragen. Somit sind in der Zelle alle notwendigen katalytischen Enzyme für das Stilllegen einer spezifischen mRNA bereits vorhanden, die durch synthetische siRNA wie Vutrisiran effektiv genutzt werden [46].

Die siRNA-Sequenz von Vutrisiran hat eine spezifische und hohe Zielerkennung zur komplementären *TTR*-mRNA und führt somit zunächst zur Spaltung und anschließend zum effektiven Abbau der *TTR*-mRNA in der Zelle [46] (Abbildung 2-3). Eine einzelne an RISC-AGO2-gebundene siRNA kann dabei im Nagetier-Modellorganismus tausende Ziel-mRNA-Moleküle abbauen [47, 48].

Zum Schutz der GalNAc-siRNA-Konjugate von Vutrisiran gegenüber Nukleinsäure-spaltenden Enzymen (Nukleasen) dient die von Alnylam entwickelte *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC)-Technologie. Diese chemischen Modifikationen gewährleisten eine hohe Beständigkeit der siRNA gegenüber Nukleasen und erhöhen gleichzeitig die Affinität zum RISC, ohne dabei die exakte Bindung zur Ziel-*TTR*-mRNA zu beeinträchtigen [49, 50]. Durch die Kombination dieser beiden Technologien, der GalNAc-Konjugation und der ESC-Technologie, ist eine wirksame, subkutane Anwendung von Vutrisiran mit einer Dosierung einmal alle drei Monate (q3m) möglich [41]. Die Kombination aus außergewöhnlicher Spezifität und Dauerhaftigkeit der Wirkung verleiht Vutrisiran die klinisch wünschenswerte Eigenschaft, nur sehr selten dosiert werden zu müssen [49, 51-53].

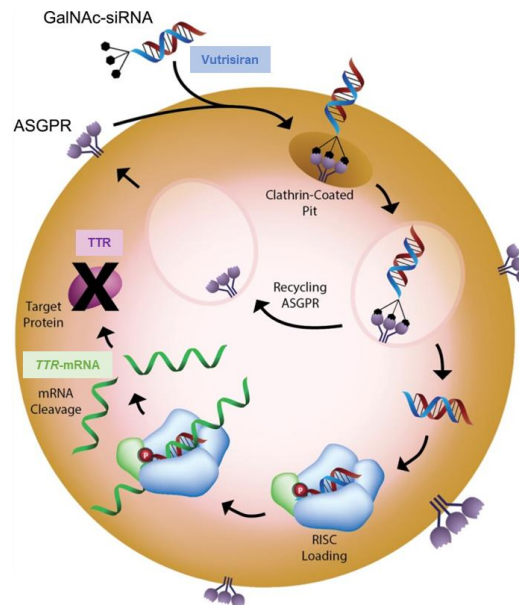


Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA-Konjugaten in Hepatozyten

ASGPR, Asialoglykoprotein-Rezeptor; GalNAc, N-Acetylgalactosamin; mRNA, Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*); RISC, *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex*; siRNA, kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*); TTR, Transthyretin

Quelle: Abbildung modifiziert nach Janas et al. (2018) [53]

Vutrisiran bewirkt einen schnellen Knockdown von toxischem TTR

Zusammengefasst bewirkt Vutrisiran mittels der gegen TTR gerichteten RNAi eine schnelle, robuste und anhaltende Reduktion des Serum-TTR-Spiegels bei einfacher subkutaner 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. In der im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) durchgeführten Studie HELIOS-A fiel die TTR-Serumkonzentration bereits 22 Tage nach der ersten Dosis rapide ab [1]. Bei wiederholter Gabe von 25 mg Vutrisiran q3m betrug die mittlere Reduktion des Serum-TTR-Spiegels nach 18-monatiger Behandlung 88 %. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden dabei unabhängig von Genotyp, vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit erzielt [1].

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen in der Studie HELIOS-A führte Vutrisiran auch in der Studie HELIOS-B im Anwendungsgebiet ATTR-CM zu einem schnellen Knockdown von toxischem TTR mit einer anhaltenden Reduktion der TTR-Talspiegel von im Median 87 % zu Monat 30 [44]. Die schnelle und anhaltende TTR-Senkung durch Vutrisiran wurde dabei bei Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose und Kardiomyopathie in allen untersuchten Subgruppen (Alter, Geschlecht, Abstammung, Körpergewicht, *Antidrug*

Antibody-Status, Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse, Tafamidis-Behandlung zu Baseline) beobachtet [1, 43].

In der Studie HELIOS-B erzielte Vutrisiran im Vergleich zu Placebo unter anderem eine signifikante Reduktion des Risikos für Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie eine signifikante Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, 6MWT), der Lebensqualität (Übergeordneter Summenscore des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ-OSS) und des Schweregrads der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse) [43]. Die im Vutrisiran-Behandlungsarm von HELIOS-B beobachtete Gesamtmortalität entspricht annähernd der erwartbaren Mortalität der allgemeinen Bevölkerung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht des durchschnittlichen Patienten in dieser Studie [54]. 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 [43].

Das Ausmaß des beobachteten therapeutischen Nutzens unter Vutrisiran ist auch deshalb bemerkenswert, da die Ergebnisse der Studie HELIOS-B an einer heute typischen und weniger morbidem Patientenpopulation demonstriert 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 [43, 54]. 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, einschließlich einer relativen Reduktion des kombinierten Risikos für Tod und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 % und einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität um 36 % in der Gesamtpopulation. Trotz des hohen Anteils von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation über alle in Modul 4 dargestellten zehn primären und sekundären sowie explorativen Endpunkte hinweg konsistent mit den ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnissen der Vutrisiran-Monotherapiegruppe [43]. 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 [55].

Auch das bereits bekannte gute Sicherheitsprofil von Vutrisiran wurde indikationsübergreifend bestätigt [42, 43] und mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt [56]. Dabei wurden in beiden pivotalen Studien für Vutrisiran auch Patienten an deutschen Studienzentren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

eingeschlossen; in der Studie HELIOS-B lag der Anteil dieser Patienten bei etwa 5,6 % bei insgesamt sechs Studienzentren in Deutschland.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass unter Vutrisiran, anders als mit bisher zur Behandlung der ATTR-CM zugelassenen Wirkstoffen, die funktionelle Leistungsfähigkeit, die Herzfunktion und die Lebensqualität der Patienten erhalten sowie eine bemerkenswerte Senkung der Morbidität und Mortalität erreicht werden kann. Dies stellt einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen für alle Patienten mit einer ATTR-CM dar und zeigt, dass Vutrisiran das Potenzial hat, als Erstlinientherapie zu einem neuen Therapiestandard für Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet.	Ja ^b	05.06.2025	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Bei Vutrisiran (Amvuttra [®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH für die Erstbewertung im Jahr 2022/2023 angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) [1] bzw. dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [57] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) [1] und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [58] entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung des Anwendungsgebiets und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) [1], den Zulassungsbescheiden der Europäischen Kommission [57, 58], dem Bewertungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [45, 55] und der Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Alnylam Netherlands B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Juni 2025 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM (2010): Aboard transthyretin: From transport to cleavage. IUBMB Life; 62(6):429-35.
3. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; 86(9):1036-43.
4. Buxbaum JN, Reixach N (2009): Transthyretin: the servant of many masters. Cellular and Molecular Life Sciences; 66(19):3095-101.
5. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR (2020): Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. Frontiers in Molecular Neuroscience; 13:592644.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet Journal of Rare Diseases; 8(1):31.
7. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). DGNeurologie; 3(5):369-83.
8. Tschöpe C, Elsanhoury A (2022): Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Current Options, the Future, and the Challenges. J Clin Med; 11(8):2148.
9. Plante-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol; 10(12):1086-97.
10. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation; 126(10):1286-300.
11. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM (2001): Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. J Biol Chem; 276(29):27207-13.
12. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. (2015): Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. J Biol Chem; 290(48):28932-43.
13. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS (2019): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology; 73(22):2872-91.
14. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK (2021): ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC: CardioOncology; 3(4):488-505.
15. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD (2022): Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovascular Research; 118(18):3517-35.
16. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. Circulation Research; 128(10):1554-75.

17. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N (2013): Age-Related Oxidative Modifications of Transthyretin Modulate Its Amyloidogenicity. *Biochemistry*; 52(11):1913-26.
18. Wu D, Chen W (2024): Molecular mechanisms and emerging therapies in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*; 29(2):511-21.
19. Westermarck P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K (2003): Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid*; 10 Suppl 1:48-54.
20. Ibrahim RB, Yeh S-Y, Lin K-P, Ricardo F, Yu T-Y, Chan C-C, et al. (2020): Cellular secretion and cytotoxicity of transthyretin mutant proteins underlie late-onset amyloidosis and neurodegeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 77(7):1421-34.
21. Urina-Jassir M, Teruya S, Blaner WS, Brun P-J, Prokaeva T, Tsai FJ, et al. (2024): Differential Association of Transthyretin Stability with Variant and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The SCAN-MP Study. *JACC: Heart Failure*; 12(12):2113-5.
22. Saelices L, Nguyen BA, Chung K, Wang Y, Ortega A, Lee JH, et al. (2019): A pair of peptides inhibits seeding of the hormone transporter transthyretin into amyloid fibrils. *Journal of Biological Chemistry*; 294(15):6130-41.
23. Morfino P, Aimo A, Panichella G, Rapezzi C, Emdin M (2022): Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Failure Reviews*; 27(6):2187-200.
24. Conceicao I, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Schmidt HH, Simoneau D, Ong ML, et al. (2016): "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*; 21(1):5-9.
25. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*; 47(8):625-38.
26. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: Burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*; 23(7):107-12.
27. Mathew S, Maurer M, Mazen Hanna, Martha Grogan, Angela Dispenzieri, Ronald Witteles, Brian Drachman, et al. (2016): Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC*; 68(2):161-72.
28. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. (2019): Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*; 140(1):16-26.
29. Damy T, Bourel G, Slama M, Algalarrondo V, Lairez O, Fournier P, et al. (2023): Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. *Orphanet J Rare Dis*; 18(1):345.
30. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. (2012): Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*; 164(2):222-8.e1.
31. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
32. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. (2016): Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*; 68(10):1014-20.

33. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC (1998): Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*; 391(6669):806-11.
34. Sharp PA (1999): RNAi and double-strand RNA. *Genes & Development*; 13(2):139-41.
35. Zimmermann TS, Lee ACH, Akinc A, Bramlage B, Bumcrot D, Fedoruk MN, et al. (2006): RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature*; 441(7089):111-4.
36. Martínez T, Jiménez AI, Pañeda C (2015): Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI Journal*; 14:714-46.
37. Lengyel P, Söll D (1969): Mechanism of protein biosynthesis. *Bacteriology Reviews*; 33(2):264-301.
38. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD (2003): Asymmetry in the Assembly of the RNAi Enzyme Complex. *Cell*; 115(2):199-208.
39. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK (2017): siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials*; 7(4):77.
40. Petrova NS, Zenkova MA, Chernolovskaya EL (2013): Structure - Functions Relations in Small Interfering RNAs. In: A. O. Andrade et al. (eds.): *Practical Applications in Biomedical Engineering*. IntechOpen, London.
41. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. (2021): Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 109(2):372-82.
42. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2023): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.
43. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2025): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 392(1):33-44.
44. Mathew S, Maurer, John L. Berk, Thibaud Damy, Farooq H. Sheikh, José González-Costello, et al. (2024): Exploratory Biomarker Analyses from HELIOS-B, a Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://capella.alnylam.com/wp-content/uploads/2024/09/Maurer_HB-HFSA-Biomarkers-w-outcomes_16Nov24-FINAL-w-update.pdf.
45. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/0000. [Zugriff: 12.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
46. Jadhav V, Vaishnav A, Fitzgerald K, Maier MA (2024): RNA interference in the era of nucleic acid therapeutics. *Nat Biotechnol*; 42(3):394-405.
47. Haley B, Zamore PD (2004): Kinetic analysis of the RNAi enzyme complex. *Nat Struct Mol Biol*; 11(7):599-606.
48. Brown CR, Gupta S, Qin J, Racie T, He G, Lentini S, et al. (2020): Investigating the pharmacodynamic durability of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Res*; 48(21):11827-44.

49. Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, Trapp C, Schlegel MK, Qian K, et al. (2018): Advanced siRNA Designs Further Improve *In Vivo* Performance of GalNAc-siRNA Conjugates. *Molecular Therapy*; 26(3):708-17.
50. Nair JK, Attarwala H, Sehgal A, Wang Q, Aluri K, Zhang X, et al. (2017): Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Research*; 45(19):10969-77.
51. Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. (2014): Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*; 136(49):16958-61.
52. Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. (2018): Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. *Molecular Therapy*; 26(1):105-14.
53. Janas MM, Harbison CE, Perry VK, Carito B, Sutherland JE, Vaishnav AK, et al. (2018): The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. *Toxicologic Pathology*; 46(7):735-45.
54. Girard AA, Sperry BW (2025): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*; 30(1):69-73.
55. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2025): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No. EMEA/H/C/005852/II/0015. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
56. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2025): Alnylam Announces FDA Approval of AMVUTTRA® (vutrisiran), the First RNAi Therapeutic to Reduce Cardiovascular Death, Hospitalizations and Urgent Heart Failure Visits in Adults with ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR-CM). [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <https://investors.alnylam.com/press-release?id=28831>.
57. Europäische Kommission (2025): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 5.6.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2022)6748 final erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Amvuttra - Vutrisiran“. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166460/dec_166460_de.pdf.
58. Europäische Kommission (2022): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 11.03.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec_156772_de.pdf.