

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra®)

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

Modul 3 B

*Behandlung der Wildtyp- oder hereditären
Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten
mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	82

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	83
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-bedingten Polyneuropathie anhand der PND-Klassifizierung	17
Tabelle 3-2: Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung	19
Tabelle 3-3: Beurteilung der kardialen Tracer-Anreicherung mittels Perugini-Score	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-5: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®)	41
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	63
Tabelle 3-14: Nebenwirkungen, die bei Amvuttra gemeldet wurden	76
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der ATTR-Amyloidose.....	16
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnosestellung einer ATTR-CM	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i>)
^{99m} Tc-DPD	^{99m} Tc-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure
^{99m} Tc-HMDP	^{99m} Tc-Hydroxymethylen-Diphosphonat
^{99m} Tc-PYP	^{99m} Tc-Pyrophosphat
ACE-Hemmer	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> -Hemmer
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
Alnylam	Alnylam Germany GmbH
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATTR-Amyloidose	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Klappen	Atrioventrikuläre Klappen
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cMRT	kardiale Magnetresonanztomografie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale</i>
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
EU	Europäische Union
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-CM	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
hATTR-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
HCM/HOCM	Hypertrophe Kardiomyopathie / Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>)
HTx	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InGef	Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
L	Liter
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LTx	Lebertransplantation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MCF	Myokardiale Kontraktionsfraktion
min	Minute
mL	Milliliter
NAC	<i>National Amyloidosis Centre</i>
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ODI	Intensivierung des Diuretika-Einsatzes (<i>Outpatient Diuretic Intensification</i>)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	<i>Sodium-glucose cotransporter 2</i>
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey</i>
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TTR	Transthyretin
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
wtATTR-Amyloidose	Wildtyp-ATTR-Amyloidose
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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].

Das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra®) lautet gemäß Zulassung: „Amvuttra wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet“. Bei Vutrisiran handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) 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.

Für dieses Anwendungsgebiet legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

- Tafamidis

Alnylam folgt der durch den G-BA getroffenen Festlegung der zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Alnylam hatte für den Wirkstoff Vutrisiran am 26.04.2024 eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 25.07.2024 unter der Vorgangsnummer 2024-B-109 statt [2]. Gegenstand dieses Beratungsgesprächs war auch die Bestimmung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. Alnylam folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Vutrisiran (Amvuttra®) wurden der Fachinformation entnommen [1]. Des Weiteren liegt die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs für Vutrisiran vom 25.07.2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-109 vor [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-109: Vutrisiran zur Behandlung der ATTR-CM [VERTRAULICH].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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 für das vorliegende Dossier relevante Zulassung von Vutrisiran lautet: „Vutrisiran (Amvuttra[®]) wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angewendet“ [1].

Hintergrund und Pathogenese der Erkrankung

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 [2-6]. 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 der Patienten ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [7-9].

Pathogenese

Das TTR-Protein, auch bekannt als Präalbumin, wird hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber synthetisiert, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas gebildet wird [6, 10]. Die physiologische Funktion des homotetrameren TTR ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter of Thyroxin and Retinol*) [11]. Bei gesunden Menschen liegt das TTR-Protein im Blut in seiner normalen Konfiguration als Homotetramer vor. Bei der ATTR-Amyloidose führen jedoch instabile TTR-Monomere und andere TTR-Proteinfragmente, die zu

Fehlfaltungen und einer strukturellen Reorganisation in Amyloidfibrillen neigen, zu Ablagerungen in verschiedenen Geweben [4, 12]. Häufig betroffene Gewebe sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [2, 13]. Eine bedeutende und schwerwiegende Komplikation ist die kardiale Ausprägung der ATTR-Amyloidose, die ATTR-CM. Hier lagern sich Amyloidfibrillen zwischen den Herzmuskelzellen ab, wodurch das Herzmuskelgewebe zunehmend steifer wird, und die normale physiologische Pumpleistung des Herzens immer weiter abnimmt [14].

Der Krankheitsprozess kann entweder erblich oder nicht erblich bedingt sein [13, 15-17]. 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 [18, 19]. Es sind ungefähr 160 amyloidogene Punktmutationen im *TTR*-Gen bekannt [13]. 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 [14, 20-23]. 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 ausgeschieden werden und somit bereits in einem toxischen, amyloidogenen Zustand in den systemischen Kreislauf gelangen [24, 25]. Darüber hinaus können bereits im Gewebe vorhandene Fibrillen die Amyloidaggregation von nativem TTR weiter beschleunigen, was als *Amyloid Seeding* bezeichnet wird [26, 27].

Die wtATTR-Amyloidose wird vorwiegend bei Männern diagnostiziert, tritt typischerweise bei Patienten über 70 Jahren auf und schreitet rasch voran [13, 21]. Während sich die wtATTR-Amyloidose vor allem als Kardiomyopathie (wtATTR-CM) manifestiert, kann sich die hATTR-Amyloidose je nach zugrundeliegender Mutation primär als Polyneuropathie (hATTR-PN) oder als Kardiomyopathie (hATTR-CM) ausprägen, präsentiert sich jedoch am häufigsten als Mischtyp dieser Manifestationen [28, 29].

Das Krankheitsbild der ATTR-Amyloidose

Die wtATTR-Amyloidose und die hATTR-Amyloidose manifestieren sich zumeist in unterschiedlicher Ausprägung. Daneben variiert die klinische Ausprägung der ATTR-Amyloidose auch in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums sowie unbekannter (Umwelt-)Faktoren, bei der hATTR-Amyloidose zudem auch je nach Genotyp [2, 5, 6].

Die wtATTR-Amyloidose äußert sich primär als Kardiomyopathie [28]. Aufgrund der systemischen Ablagerung von pathogenen TTR-Amyloidfibrillen im gesamten Körper können neben der Kardiomyopathie aber auch extrakardiale Manifestationen in Erscheinung treten. So

tritt bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer wtATTR-Amyloidose ein Karpaltunnelsyndrom auf, das durch die Ablagerung von TTR-Amyloid im Sehnenscheidengewebe der Handwurzel verursacht wird, wobei die Symptome an der Hand typischerweise 8–10 Jahre vor den kardialen Symptomen auftreten [30, 31]. Weitere typische Komorbiditäten umfassen eine Spinalkanalstenose oder eine Bizepssehnenruptur [32–34]. Neben diesen häufigen Manifestationen im Muskel-Skelett-System werden aber auch sensomotorische und autonome Neuropathien, Einschränkungen der Niere sowie gastrointestinale Symptome beobachtet [5].

Die hATTR-Amyloidose ist ebenfalls durch ein sehr heterogenes Krankheitsbild gekennzeichnet, welches unter anderem sensorische und motorische, autonome sowie kardiale Symptome umfasst [2, 3, 13]. So kann die gleiche Mutation des *TTR*-Gens selbst bei verwandten Patienten zu sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen führen. In der Regel sind mehrere Organsysteme betroffen. Beispielsweise zeigen Patienten mit einer V30M-Mutation zwar primär eine neuropathische Symptomatik, jedoch entwickelt über die Hälfte von ihnen auch eine Amyloid-bedingte Kardiomyopathie [30]. Umgekehrt weisen Patienten mit einem kardialen Phänotyp mehr oder minder ausgeprägte Polyneuropathien auf. Das klinische Spektrum umfasst neben der Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen [2, 13].

Eine Übersicht der Organe bzw. Gewebe, in denen sich Amyloidfibrillen ablagern können, sowie der multiplen Symptome der ATTR-Amyloidose, die aus diesen Amyloidablagerungen resultieren, ist in Abbildung 3-1 zusammenfassend dargestellt.

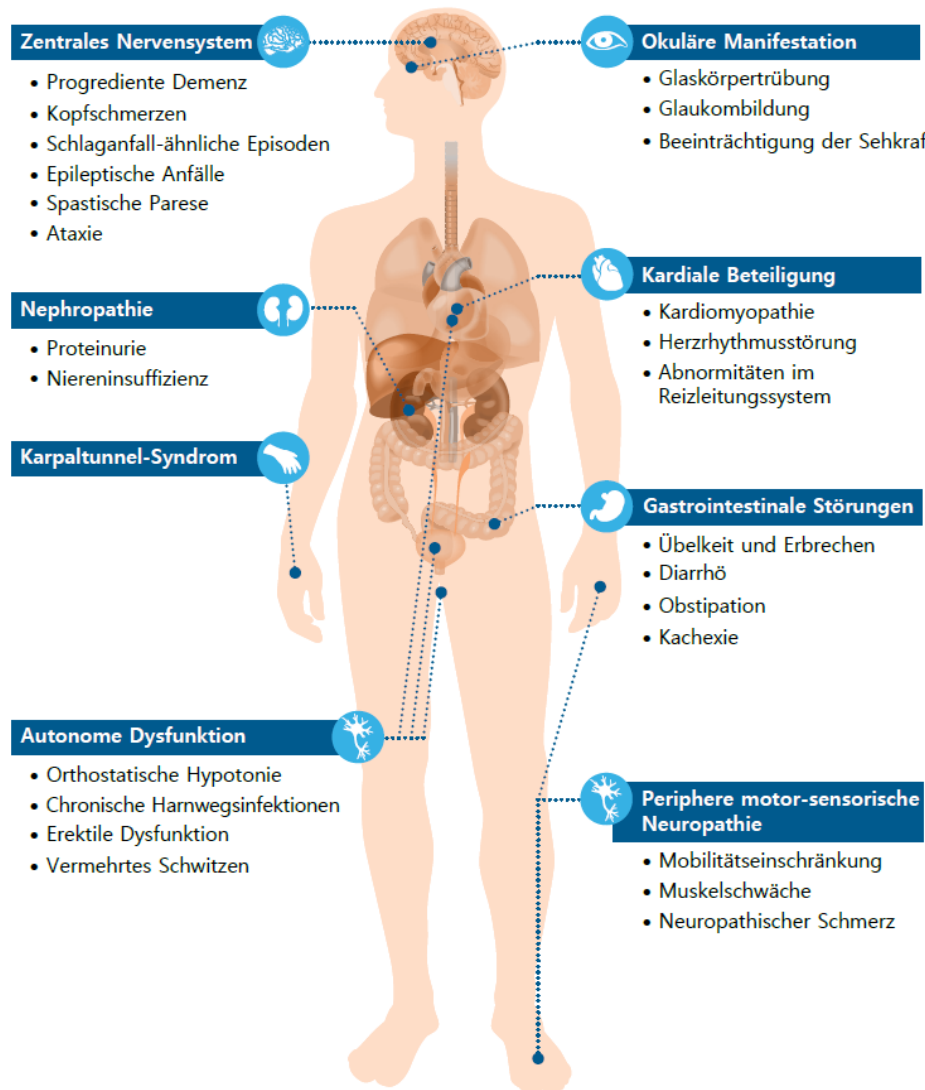


Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der ATTR-Amyloidose

Quelle: Abbildung modifiziert nach Gertz (2017) [35]

Im Folgenden wird detaillierter auf die für eine ATTR-CM wesentlichen extrakardialen und kardialen Symptome eingegangen.

Extrakardiale Symptomatik der ATTR-CM

Aufgrund des multisystemischen Charakters der Erkrankung weisen Patienten mit einer ATTR-CM häufig extrakardiale Symptome auf, welche als Indikatoren für eine frühe Diagnosestellung dienen können.

Periphere Neuropathie

Die von distal aufsteigende (längenabhängige) periphere sensomotorische Polyneuropathie ist ein klinisches Haupterscheinungsbild der hATTR-Amyloidose [3]. Die Ablagerung von Amyloid in Muskel- und Nervenfasern führt neben schmerzhaften Sensibilitätsstörungen zu

einer zunehmenden Muskelschwäche und -atrophie [3, 13, 36]. Patienten in frühen Stadien der Neuropathie leiden oftmals unter Taubheitserscheinungen in ihren Gliedmaßen. Die Polyneuropathie verursacht zudem Empfindungsstörungen, sodass die betroffenen Patienten Schmerz-, Vibrations-, Druck-, Wärme- und Kältereize nur eingeschränkt wahrnehmen [3, 13, 36, 37]. Patienten können darüber hinaus Harn- oder Stuhlinkontinenz, Verbrennungen oder Druckulcera aufgrund der Empfindungsstörungen entwickeln, sowie Probleme beim Öffnen, Heben oder Halten von Gegenständen sowie Schwierigkeiten bei der eigenen Pflege und Erledigungen im Haushalt haben [13, 38, 39]. Unbehandelt schreitet die Polyneuropathie kontinuierlich fort und geht bald nach Erkrankungsbeginn zusätzlich in eine motorische, axonale Neuropathie über. Die damit einhergehenden motorischen Beschwerden führen zur Beeinträchtigung der Mobilität der Patienten. So sind die Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf Gehhilfen (einseitig oder beidseitig) angewiesen. Bei stark fortgeschrittener Polyneuropathie können sich die Patienten schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen und benötigen einen Rollstuhl bzw. sind bettlägerig [13, 36, 40]. Ohne Therapie führt die Polyneuropathie langfristig zum Tod, meist aufgrund einer kardialen Dysfunktion, Infektion oder Kachexie [13, 16, 40].

Zur Einteilung des Schweregrads sowie der Progression der ATTR-Amyloidose bedingten Polyneuropathie ist, neben der Einteilung in *Familial Amyloidotic Polyneuropathy* (FAP)-Stadien, insbesondere die Charakterisierung durch *Polyneuropathy Disability* (PND)-Werte bedeutsam. Hierbei hängt die Einteilung maßgeblich vom Ausmaß der Bewegungseinschränkung der Patienten ab [2, 13, 40]. Die Kriterien zur Charakterisierung der Krankheitschwere durch die PND-Werte sind in der folgenden Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der hATTR-bedingten Polyneuropathie anhand der PND-Klassifizierung

PND-Klassifizierung	
0	Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch
I	Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität
II	Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen
IIIa	Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich
IIIb	Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich
IV	Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit
Quellen: Adams et al. (2016) [40] , Ando et al. (2013) [2], Schilling et al. (2020) [13] PND: <i>Polyneuropathy Disability</i>	

Weitere extrakardiale Organmanifestationen

Insbesondere bei der hATTR-Amyloidose ist bekannt, dass Amyloidablagerungen auch das zentrale Nervensystem (ZNS) der Patienten betreffen können und Symptome wie Kopfschmerzen oder Ataxie [41, 42] sowie weitere Symptome wie eine progrediente Demenz, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Anämien und Blutungen oder epileptische Anfälle auslösen

können [2, 43, 44]. Die Amyloidablagerungen können auch eine Glaskörpertrübung und eine Glaukombildung verursachen und dadurch die Sehkraft der Patienten einschränken [45, 46]. Die Ablagerung von TTR-Protein in autonomen Nerven des Magen-Darm-Trakts, vornehmlich bei der hATTR-CM, führt oft zu gastrointestinalen Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Durchfall [47, 48]. Infolge der Ablagerung von Amyloid in der Niere kommt es zur Ausscheidung großer Mengen an Proteinen über den Urin (Proteinurie), was wiederum eine Niereninsuffizienz bedingen kann [49]. Bei der wtATTR-CM ist das häufig beidseitig auftretende Karpaltunnelsyndrom die häufigste extrakardiale Manifestation und tritt bei mehr als 70 % der Patienten auf [50]. Zusätzlich erleiden Patienten mit einer wtATTR-CM gehäuft Spinalkanalstenosen und spontane Rupturen der Bizepssehnen [51]. Auch bei der hATTR-CM stellen das Karpaltunnelsyndrom und autonome Dysfunktionen häufige Symptome dar [52].

Kardiale Symptomatik der ATTR-CM

Amyloidablagerungen im Herzen verursachen eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*, HFpEF). Charakteristisch ist eine Verdickung des Herzmuskels, die insbesondere in den bildgebenden Verfahren des Herzens an den vergrößerten Durchmessern des linken Ventrikels und des Septums (linksventrikuläre Hypertrophie, LVH) erkennbar ist. Häufig finden sich auch Ablagerungen an den Herzklappen (z. B. eine Aortenklappenstenose), die schließlich zu einer Klappeninsuffizienz führen und minimalinvasiv mit einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) behandelt werden müssen [2, 17, 30, 53]. Diese Ablagerungen behindern die Füllung des linken Ventrikels in der Diastole mit Blut und können eine schwere restriktive Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz verursachen. In späten Stadien der Erkrankung wird zudem die systolische Funktion verstärkt eingeschränkt. Damit einhergehend entwickelt sich eine Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 40 % (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*, HFrEF). Darüber hinaus können TTR-Monomere und kurze TTR-Oligomere die Myokardzellen durch die Interaktion mit Membranproteinen und einen dadurch verursachten Zelltod schädigen [14, 54].

Im Verlauf der Erkrankung wird auch die elektrische Signalübertragung des Herzens durch die Amyloidablagerungen zunehmend gestört, die wie eine Isolationsschicht die Erregungsleitung zwischen den Zellen des Myokards herabsetzen und zu Herzrhythmusstörungen, atrialen Arrhythmien (z. B. Vorhofflimmern), Sinusbradykardie und einem atrioventrikulären (AV-) Block führen. Dekompensation, Embolien und intrakardiale thrombotische Ereignisse sind weitere mögliche Komplikationen der ATTR-CM [17, 55-60]. Zusätzlich kommt es oftmals durch die Schädigung des autonomen Nervensystems, welches die Regulation des Herzrhythmus steuert, zu einem deutlich verlangsamten Herzschlag [61, 62]. Da diese Beschwerden und Befunde auch beispielsweise bei hypertensiver Herzkrankheit oder hypertropher Kardiomyopathie vorliegen, wird die ATTR-Amyloidose häufig nicht oder zu spät als Ursache der kardialen Symptomatik erkannt [17, 30].

Insgesamt stellt eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose eine schwerwiegende Krankheitsmanifestation dar, die in der Regel zu einem schnellen Tod der

Patienten führt [63, 64]. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [7-9].

Die Schwere der Herzinsuffizienz, die infolge der kardialen ATTR-Amyloidose auftritt, wird anhand der *New York Heart Association* (NYHA)-Klassifizierung eingeteilt und bewertet (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifizierung

NYHA-Klassifizierung	
Klasse I (asymptomatisch)	- Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. - Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Klasse II (leicht)	- Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. - Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. - Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen). Verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
Klasse III (mittelschwer)	- Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. - Keine Beschwerden in Ruhe. - Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris. - Einschränkungen und Symptome (Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris) bei geringer körperlicher Belastung.
Klasse IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2019 [65]. NYHA: <i>New York Heart Association</i>	

Einschränkungen in der Lebensqualität und der Körperfunktion bei der ATTR-CM

Das klinische Spektrum der ATTR-CM ist breit und heterogen: es reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten von Schwindel und Synkopen bis hin zur Entwicklung einer restriktiven Kardiomyopathie und progressiven terminalen Herzinsuffizienz. Initial zeigen sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsverlust, Ödembildung und Belastungs-dyspnoe. Diese frühen Symptome belasten die Patienten bereits stark, und ihre Schwere nimmt im Verlauf der Erkrankung zu [66]. Dies drückt sich beispielsweise anhand des 6-Minuten-Gehtests (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) aus, der die maximale Gehstrecke misst, die ein Patient in sechs Minuten zurücklegen kann, und Aufschluss über die funktionelle Leistungsfähigkeit gibt. In der Studie von Lane et al. (2019) konnte mit Hilfe des 6MWT gezeigt werden, dass die zurückgelegte Gehstrecke bei ATTR-CM-Patienten über den Beobachtungsraum von zwei Jahren im Durchschnitt um etwa 100 m abnahm [8]. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen zurückgelegten Strecke zu Studienbeginn (260 m bis 370 m, je nach untersuchter Kohorte) bedeutet das den Verlust etwa eines Drittels der funktionellen Leistungsfähigkeit der

Betroffenen. Kürzere Gehstrecken im 6MWT waren dabei typischerweise mit einer schlechteren Lebensqualität und schweren Symptomen assoziiert [8].

Symptome wie Atemnot und Müdigkeit tragen erheblich zu einer verminderten Lebensqualität von Patienten mit einer ATTR-CM bei. Studien konnten eine signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einer ATTR-CM nachweisen, wobei die Lebensqualität stark mit der Schwere der Erkrankung korrelierte. Dies wurde anhand der standardisierten Fragebögen *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), *European Quality of Life-5 Dimensions 5-Levels – Visual Analogue Scale* (EQ-5D-5L) und *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) ermittelt [8, 67].

Diagnostische Verfahren und Verlaufskontrollen

Herausforderungen bei der Diagnose der ATTR-CM

Aufgrund der Seltenheit der ATTR-Amyloidose im Allgemeinen und des heterogenen Krankheitsverlaufs, insbesondere auch bei der hATTR-CM, ist die korrekte und frühzeitige Diagnosestellung eine enorme Herausforderung. Die Diagnose einer wtATTR-CM wird zudem durch häufige altersbedingte Begleiterkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, ischämische Herzerkrankungen und Aortenstenosen) erschwert. Als kardiologische Differenzialdiagnosen und potenzielle Fehldiagnosen stehen Erkrankungen im Fokus, die sich ebenfalls über einen verdickten Herzmuskel manifestieren. Dazu zählt die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), hypertrophe Kardiomyopathien (HCM/HOCM), eine länger persistierende Hypertension und seltener der Morbus Fabry [68, 69]. Die ATTR-Amyloidose wird besonders in den frühen Stadien der Erkrankung häufig übersehen. Eine genaue Kenntnis der Diagnoseverfahren und der sogenannten „Red Flags“ ist erforderlich, um die Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Dies verringert auch die Krankheitslast, unter der die Patienten oft mehrere Jahre leiden, bevor eine korrekte Diagnose gestellt wird. So lag der Zeitraum zwischen der Erstvorstellung mit kardialen Symptomen und der Diagnosestellung der wtATTR-CM im Mittel bei 3,3 Jahren und bei 2,1 Jahren für die hATTR-CM [8]. Dabei waren im Durchschnitt 17 Patientenvorstellungen inklusive drei stationärer Krankenhausaufenthalte bis zur korrekten Diagnose notwendig [8]. Da der Krankheitsverlauf, insbesondere bei Patienten mit einer LVH oder einer HFpEF, ohne frühzeitige therapeutische Maßnahmen rasch fortschreitend und irreversibel sein kann, ist eine frühzeitige akkurate Diagnosestellung und Therapieinitiierung umso kritischer [13, 69, 70].

Diagnostische Verfahren und Algorithmus bei der ATTR-CM

Die Diagnose der ATTR-CM ist eine Ausschlussdiagnose und beruht auf der klinischen Symptomatik, einer körperlichen Untersuchung, Bildgebungsverfahren, einem Elektrokardiogramm (EKG) sowie Laboruntersuchungen und histologischen Untersuchungen zur näheren Klassifikation im Bedarfsfall. Auf Basis dieser Methoden wurde ein Algorithmus zur Diagnosestellung einer ATTR-CM von europäischen kardiologischen Fachgesellschaften entwickelt, der im Folgenden (siehe Abbildung 3-2) näher beschrieben wird [71-73].

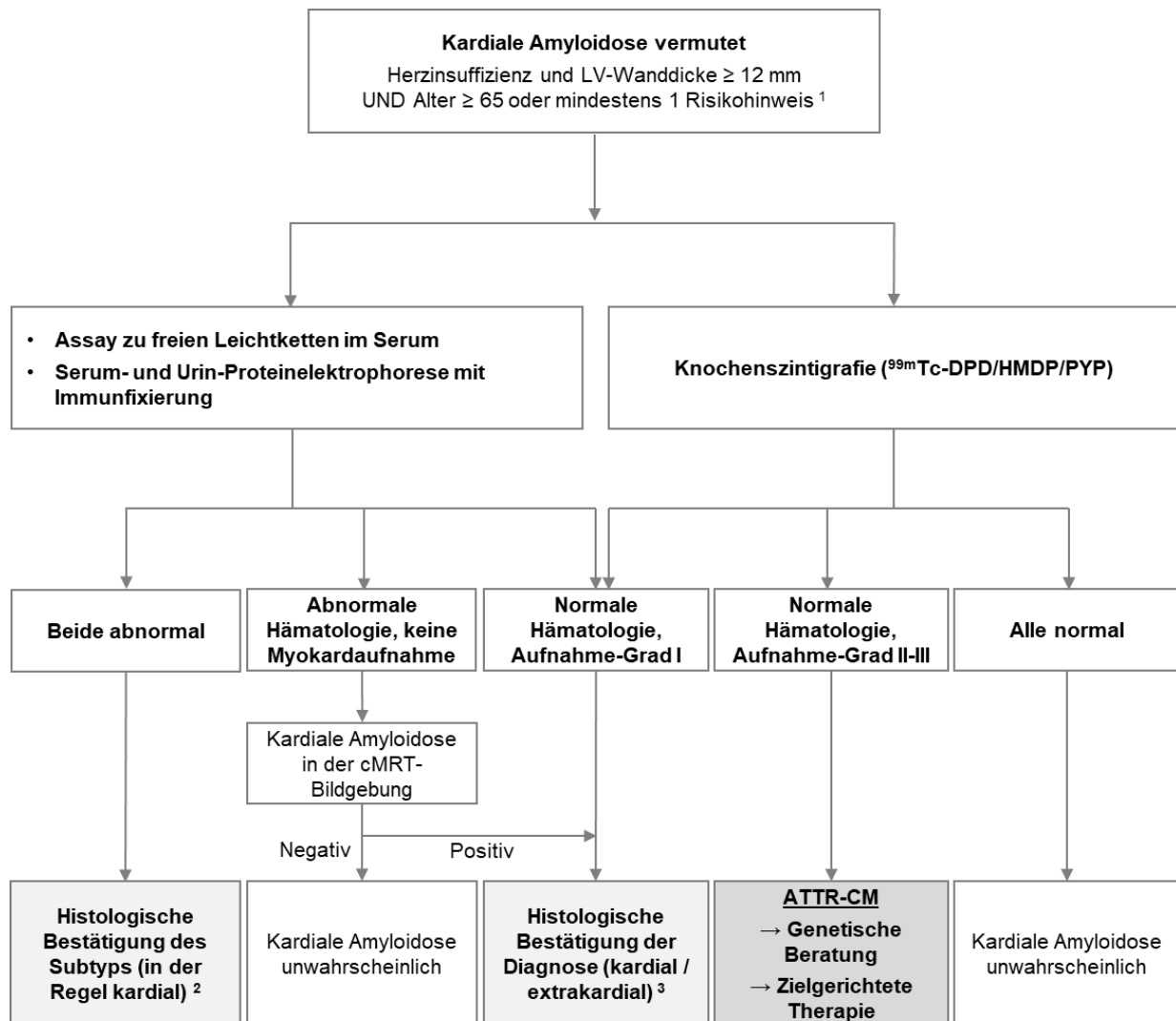


Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnosestellung einer ATTR-CM

Quelle: Abbildung modifiziert nach McDonagh et al. (2021) [74]

1: Hypotonie (oder Normotonie, wenn zuvor Hypertonie); erhöhte Werte von kardialen Biomarkern wie Troponin I und Troponin T und/oder NT-proBNP; auffällige Befunde im EKG, TTE und/oder cMRT.

2: Im Allgemeinen ist eine Endomyokardbiopsie für die Diagnose des kardialen Subtyps erforderlich.

3: Erfordert eine Biopsie, die kardial oder abdominal sein kann.

ATTR, Transthyretin-Amyloidose; cMRT, kardiale Magnetresonanztomografie; EKG, Elektrokardiogramm; LV, Linker Ventrikel; TTE, Transthorakale Echokardiografie; ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure; ^{99m}Tc-HMDP, ^{99m}Tc-Hydroxymethylen-Diphosphonat; ^{99m}Tc-PYP, ^{99m}Tc-Pyrophosphat

Der diagnostische Verdacht ergibt sich in der Regel aufgrund von klinischen Anzeichen und Symptomen einer ATTR-CM. Dazu gehören Symptome einer Herzinsuffizienz und erhöhte Werte von kardialen Biomarkern wie Troponin I und Troponin T sowie NT-proBNP (N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) zusätzlich zu auffälligen Befunden im EKG, in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) und der kardialen Magnetresonanztomografie (cMRT) [71, 72, 75]. Weitere mögliche Frühindikatoren für eine ATTR-CM sind

muskuloskelettale Befunde wie ein (beidseitiges) Karpaltunnelsyndrom, eine lumbale Spinalkanalstenose, eine Vorgeschichte mit orthopädischen Eingriffen und eine Spontanruptur an der Bizepssehne [71, 72].

NT-proBNP, eine Intensivierung des Diuretika-Einsatzes (*Outpatient Diuretic Intensification*, ODI), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Troponine sind die wichtigsten Biomarker, die Hinweise auf das Ausmaß der Erkrankung ermöglichen. Die kardialen Troponine I und T zeigen durch Amyloidablagerungen verursachte Schäden der Myokardzellen des Herzens an [17]. NT-proBNP ist das Vorläuferprotein zu dem B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), das von der Herzwand als Reaktion auf Spannungen oder Dehnungen in den Herzkammern ausgeschüttet wird. Erhöhte NT-proBNP-Werte sind daher ein Hinweis auf Amyloidablagerungen, die das Herz zusätzlich belasten [17, 76]. Diese Biomarker sind bereits im frühen Stadium der Amyloid-Einlagerung ins Herzgewebe nachweisbar und liefern zudem einen wichtigen Hinweis auf das Ausmaß der kardialen Beteiligung der Erkrankung.

Bildgebende Verfahren wie die TTE, die Knochenszintigrafie und die cMRT spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung. Die Echokardiographie ist allgemein eine niederschwellige, nicht invasive bildgebende Methode, die in Verbindung mit einem EKG eingesetzt werden kann und dem Diagnostiker ermöglicht, zeitgleich die Bildgebung des Herzens und die elektrische Reizleitungssituation zu beobachten.

Mittels EKG wird die elektrische Aktivität des Herzens gemessen, um Herzrhythmusstörungen oder andere mögliche Anomalien zu identifizieren, die auf eine Kardiomyopathie hinweisen können. Charakteristisch sind Arrhythmien, eine verminderte Höhe des QRS-Komplexes (sog. Niedervoltage), ein AV-Block Grad I-III und das sogenannte Pseudoinfarktmuster mit pathologischen Q-Zacken- und R-Verlust ohne Nachweis eines Myokardinfarkts in der Vorgeschichte. Erregungs- und Weiterleitungsstörungen sind bei der ATTR-CM ebenfalls häufig [77, 78].

Die TTE hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik, da in den meisten Fällen die erste Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen einer ATTR-CM mittels dieser bildgebenden Methode gestellt wird [78]. Die häufigsten morphologischen echokardiografischen Veränderungen der ATTR-CM sind eine bilaterale Vergrößerung des linken und rechten Ventrikels, diffus verdickte atrioventrikuläre Klappen (AV-Klappen), verdickte interatriale Septen sowie eine relativ normalgroße linksventrikuläre Herzhöhle [79]. In einigen Fällen lässt sich bereits früh eine erhöhte myokardiale Echogenität (das sogenannte *Granular Sparkling*) nachweisen, welche auf die interstitiellen Amyloidablagerungen zurückzuführen ist [50]. Als weiterer früh auftretender Hauptbefund gilt der Nachweis einer diastolischen Dysfunktion mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken und verlangsamter Relaxation in der Diastole [79]. Dabei zeigen die Patienten in den frühen Erkrankungsstadien häufig eine normale bis erhaltene LVEF auf. Insgesamt spiegelt die LVEF bei der ATTR-CM nur eingeschränkt die reale hämodynamische Situation wider, da die meisten Patienten trotz normaler LVEF bereits eine deutliche Beeinträchtigung der systolischen Pumpfunktion aufweisen [80, 81]. Zur genaueren Erfassung der linksventrikulären Pumpfunktion wird deshalb eine Strain-Analyse durchgeführt oder die myokardiale Kontraktionsfraktion (MCF) als Funktionsparameter herangezogen, die der LVEF

als Prädiktor der Gesamtmortalität bei ATTR-CM-Patienten überlegen ist [80, 81]. Die Erfassung des globalen Strains mittels *Speckle Tracking*-Echokardiographie zeigt typischerweise eine deutliche Funktionseinschränkung zunächst in den in den basalen und dann mittleren Segmenten oft mit relativer Aussparung des Apex (auch als *Relative Apical Sparing* bezeichnet), die als charakteristischer Befund der kardialen Amyloidose gilt [82].

Die cMRT hat aufgrund der hohen Auflösung und guten Reproduzierbarkeit ebenfalls einen hohen Stellenwert in der Diagnosestellung der ATTR-CM. Mittels cMRT ist eine exakte Beurteilung morphologischer und funktioneller kardialer Parameter möglich. Darüber hinaus lassen sich Aussagen zur kardialen Gewebezusammensetzung treffen. Zum einen kann im Rahmen der *Late Gadolinium Enhancement* (LGE)-Bildgebung die kardiale Infiltration abgeschätzt werden, zum anderen können Veränderungen des myokardialen Extrazellulärvolumens auf Basis von Mapping-Verfahren detektiert werden [83].

Da die beschriebenen Methoden keine spezifischen Hinweise auf das Vorliegen einer ATTR-CM liefern können, galt der histologische Nachweis von TTR-Amyloid anhand einer invasiven Myokardbiopsie lange Zeit als einzige klinisch etablierte Diagnosemethode zur Bestätigung einer ATTR-CM. Hierzu wird eine Gewebebiopsie zum Nachweis der Amyloidablagerungen im Gewebe mikroskopisch untersucht, und die Amyloidablagerungen werden dabei üblicherweise durch eine Kongorot-Gewebefärbung nachgewiesen [84].

Auf Grundlage neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse ermöglicht der Diagnosealgorithmus jedoch eine alternative Diagnosesicherung der ATTR-CM mittels einer nicht-invasiven Skelettszintigrafie mit an Bisphosphonate gebundenem radioaktiv markiertem Technetium sowie laborchemische Untersuchungen zum Ausschluss einer AL-Amyloidose (siehe Abbildung 3-2). Die Skelettszintigrafie wird vor allem verwendet, um die Diagnose zu stützen und den Schweregrad der ATTR-CM zu beurteilen. Die Grundlage für diese Methode der nicht-invasiven Diagnosestellung der ATTR-CM bildet eine multizentrische Studie mit ca. 1200 Patienten, bei der eine positive Skelettszintigrafie (Perugini-Score 2 oder 3) bei laborchemischem Ausschluss einer AL-Amyloidose einen 100 %-igen positiv prädiktiven Nachweis für die Diagnose der ATTR-CM ermöglicht hat [85]. Der Nachweis von TTR-Ablagerungen im Herzen mit radioaktiv markiertem Technetium erfolgt durch eine visuelle Analyse, bei der die Anreicherung im Myokard mit der Aufnahme des radioaktiven Tracers in den Knochen oder Rippen verglichen wird. Zur Verfügung stehen verschiedene Tracer wie ^{99m}Tc -Pyrophosphat (^{99m}Tc -PYP), ^{99m}Tc -Hydroxymethylen-Diphosphonat (^{99m}Tc -HMDP) und ^{99m}Tc -Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (^{99m}Tc -DPD) [86]. Die Bewertung der myokardialen Traceraufnahme erfolgt anhand des Perugini-Scores (siehe Tabelle 3-3) und ermöglicht eine Abgrenzung zur AL-Amyloidose [87]. Der Nachweis normwertiger freier Leichtketten im Serum ist essenziell, da insbesondere bei älteren Patienten eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz in bis zu 20 % der Fälle vorkommen kann.

Tabelle 3-3: Beurteilung der kardialen Tracer-Anreicherung mittels Perugini-Score

Perugini-Score	
0	Keine kardiale Anreicherung, normale Knochenanreicherung.
1	Leichte kardiale Anreicherung (< Knochenanreicherung).
2	Moderate kardiale Anreicherung ($\geq$ Knochenanreicherung).
3	Starke kardiale Anreicherung, wenig oder fehlende Knochenanreicherung.
Quelle: Perugini et al. (2005) [87]	

Bei einem eindeutigen Befund, insbesondere bei einem Perugini-Score 2 oder 3, ist eine Diagnosesicherung der ATTR-CM auch ohne Myokardbiopsie möglich. Bei einem Hinweis auf das Vorliegen einer AL-Amyloidose in den laborchemischen Untersuchungen sollte zeitnah die Abklärung einer hämato-onkologischen Ursache erfolgen (u. a. mittels Knochenbiopsie) [71].

Unabhängig vom Alter des Patienten sollte abschließend eine DNA-Sequenzierung des *TTR*-Gens, dessen Mutation ursächlich für eine hATTR-Amyloidose ist, erfolgen. Mittels Sequenzierung können bereits über 99 % der krankheitsverursachenden Mutationen detektiert und von einer wtATTR-Amyloidose abgegrenzt werden [2, 88]. Die Diagnose einer hATTR-CM ist auch für die Untersuchung weiterer Familienmitglieder relevant, selbst wenn bis dato kein klinischer Verdacht vorlag [51]. Dabei sollten asymptotische Träger darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Penetranz gerade in nicht-endemischen Gebieten und auch das Alter beim Einsetzen erster Symptome variabel sind [4].

Untersuchung des Krankheitsverlaufs und prognostische Faktoren

Da es sich bei der ATTR-CM um eine schnell fortschreitende und letztendlich tödlich verlaufende Erkrankung handelt, ist die Beurteilung des Schweregrads zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die anschließende Überwachung des Krankheitsverlaufs von entscheidender Bedeutung.

Für eine erste Einschätzung, inwieweit die ATTR-CM bei einem Patienten seit der letzten Visite fortgeschritten ist, eignet sich zunächst eine Abfrage zu Änderungen bei funktionalen Einschränkungen und der Lebensqualität. Kann eine Treppe nicht mehr bewältigt werden oder fallen die täglichen Aufgaben eines möglichst selbständigen Lebens schwerer, so kann dies dem behandelnden Arzt Aufschluss über einen möglichen Progress geben. Objektiviert werden kann dieser Progress z. B. durch einen wiederholten 6MWT.

Auch die NYHA-Klassifizierung stellt ein wichtiges Werkzeug für die Beurteilung des Krankheitszustands der Patienten mit einer ATTR-CM dar und hilft, die Behandlung dieser Erkrankung optimal zu steuern. In der Literatur ist umfassend dokumentiert, dass höhere NYHA-Klassen mit einer schlechteren Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert sind [89]. Vergleichbare Ergebnisse liegen auch für Patienten mit einer ATTR-CM vor [67]. Gemäß Studienergebnissen von Cheng et al. (2020) erwies sich die NYHA-Klassifikation zudem als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei einer ATTR-CM, wobei

höhere NYHA-Klassen (insbesondere Klasse III und IV) mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert waren [90]. Darüber hinaus war im Placeboarm der Phase-3-Studie ATTR-ACT mit Tafamidis bei Patienten mit einer ATTR-CM die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität geringer bei Patienten, die zu Studienbeginn eine NYHA-Klasse I oder II hatten, als bei Patienten der NYHA-Klasse III [91].

Die prognostische Beurteilung der Patienten mit einer ATTR-CM kann mit Hilfe des *National Amyloidosis Centre (NAC) Staging-Systems* erfolgen, welches entwickelt wurde, um die Schwere der ATTR-Amyloidose einschätzen zu können. Die Grundlage des NAC-*Staging-Systems* bilden der Serumspiegel des NT-proBNP sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR). In diesem Klassifizierungssystem wird ein NT-proBNP-Serumspiegel von ≤ 3000 ng/L und eine eGFR von ≥ 45 mL/min als Stadium 1 und ein NT-proBNP-Serumspiegel von > 3000 ng/L und eine eGFR von < 45 mL/min als Stadium 3 definiert, die dazwischenliegenden Werte dagegen als Stadium 2 [63]. So sind insbesondere die NAC-Stadien 2 und 3 mit einer signifikant schlechteren Prognose, höheren Mortalitätsraten und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen assoziiert. Darüber hinaus benötigen Patienten in höheren NAC-Stadien eine intensivere therapeutische Behandlung und weisen eine schlechtere Lebensqualität auf [63, 67]. Das NAC-*Staging-System* stellt eine strukturierte Methode zur Beurteilung der Krankheitslast dar und ermöglicht eine für die Behandlung und Überwachung des Krankheitsverlaufs entscheidende prognostische Abschätzung.

Ergebnisse der *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS)*-Studie bei Patienten mit einer ATTR-Amyloidose zeigten, dass erhöhte NT-proBNP-Werte mit einer schlechteren Herzfunktion, einer erhöhten Mortalität und schlechteren klinischen Ergebnissen assoziiert waren und somit ein wichtiger Indikator für die Schwere der kardialen Beteiligung sind [92]. Diese Ergebnisse unterstützen die Bestimmung von NT-proBNP zur Beurteilung der Herzfunktion sowie zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz als Teil des Routinemanagements der ATTR-CM. Somit können Behandlungsergebnisse besser prognostiziert und therapeutische Entscheidungen optimaler getroffen werden.

Weiterhin kann der Verbrauch von Schleifendiuretika als Indikator für die Schwere der ATTR-CM betrachtet werden, da ein höherer Verbrauch von Schleifendiuretika häufig auf eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz hindeutet. Patienten, die regelmäßig hohe Dosen an Schleifendiuretika benötigen, haben typischerweise schwere Symptome und eine schlechte kardiale Funktion. Diese Annahmen konnten durch die Studie von Slama et al. (2020) bestätigt werden [93]. Dort waren höhere Dosen von Schleifendiuretika mit einem tendenziell fortgeschrittenerem Stadium der Erkrankung und einer geringeren Überlebensrate assoziiert. Die Studie entwickelte zudem einen Algorithmus zur Bewertung der Überlebensrate bei Patienten mit einer ATTR-CM anhand der täglich verabreichten Dosen von Schleifendiuretika.

Auch der Spiegel des kardialen Troponins I, eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion (Volumen der linksventrikulären Ejektionsfraktion) und diastolische Dysfunktion, die Größe des linken Vorhofs sowie eine Wandverdickung der linksventrikulären Hinterwand und des Interventrikularseptums gelten als relevante prognostische Faktoren [7, 8, 94].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) gemäß dem für das vorliegende Dossier relevanten zugelassenen Anwendungsgebiet [1]:

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

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 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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 [75, 95]. Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ist essenziell, um die weitere Ablagerung von toxischem TTR so früh wie möglich zu verhindern [40]. 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 [71, 96, 97].

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 [74,

98-100]. In diesem Jahr wurde mit dem Wirkstoff Acoramidis ein weiterer TTR-Stabilisator zugelassen [101-103].

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 [1, 104]. Die Wirksamkeit von Vutrisiran konnte bereits eindrucksvoll bei der Behandlung der polyneuropathischen Manifestation der ATTR-Amyloidose demonstriert werden [105].

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der ATTR-CM und therapeutischer Bedarf

Im Folgenden werden die verschiedenen bisherigen Behandlungsmöglichkeiten kurz vorgestellt und der immer noch bestehende therapeutische Bedarf beschrieben.

Symptomatische Behandlung der ATTR-CM

Vor der Zulassung zielgerichteter Therapieoptionen stand den Patienten mit einer ATTR-CM nur eine symptomatische Behandlung der mit der Erkrankung assoziierten kardialen Symptome zur Verfügung, welche jedoch den Krankheitsverlauf nicht aufhalten kann. Prinzipiell gelten für Patienten mit einer ATTR-CM die gleichen allgemeinen Therapieempfehlungen wie für Herzinsuffizienzpatienten [74, 98]. Eine Vielzahl von Patienten mit einer ATTR-CM erfüllen die Kriterien für eine HFpEF [106]. Während konventionelle Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wie ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten und Betablocker bei Patienten mit einer HFrEF signifikante Überlebensvorteile zeigen, trifft dies nicht für HFpEF-Patienten zu [74, 107, 108]. Lediglich Aldosteronantagonisten sowie *Sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT-2)-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan können bei HFpEF-Patienten die Rate von Rehospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz verringern [109-112]. Bei Patienten mit einer ATTR-CM ist daher bei der Anwendung von klassischen medikamentösen Ansätzen zur Behandlung der Herzinsuffizienz Vorsicht geboten, und die Diagnose einer HFpEF sollte in die Therapieentscheidung mit einfließen. Betablocker und ACE-Hemmer werden von Patienten mit einer ATTR-CM häufig nicht gut vertragen, da bereits niedrige Dosierungen zu einer symptomatischen Hypotonie führen können. Ebenso werden Calciumkanalblocker oder das Digitalisglykosid Digoxin von Patienten mit einer ATTR-CM häufig nicht toleriert, da aufgrund ihrer Interaktion mit Amyloidfibrillen Herzrhythmusstörungen oder ein plötzlicher Tod eintreten können. Daher beruht die symptomatische Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit einer ATTR-CM primär auf der richtigen Dosierung von Schleifendiuretika. Diese sollten vorzugsweise in Kombination mit Aldosteronantagonisten eingenommen werden, um einer Hypokaliämie vorzubeugen [15, 95, 113].

Embolien und intrakardiale thrombotische Ereignisse sind weitere mögliche Komplikationen der ATTR-CM. Für Patienten mit einer ATTR-CM und Vorhofflimmern ist daher der Einsatz von oralen Antikoagulanzen erforderlich [113, 114]. Für eine prophylaktische Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (*Implantable Cardioverter-Defibrillator*, ICD) gibt es keine klare Indikation für Patienten mit einer ATTR-CM, da Arrhythmien nicht die primäre Ursache

für den kardialen Tod darstellen. Einzig bei Patienten, die an ventrikulären Tachykardien mit hämodynamischer Instabilität leiden, kann ein ICD in Betracht gezogen werden, sofern eine Lebenserwartung von über einem Jahr anzunehmen ist [115, 116].

Indikationsspezifische Behandlungsoptionen der ATTR-CM

Leber- und Herztransplantation

Da TTR hauptsächlich in der Leber gebildet wird, wurde eine Lebertransplantation (LTx) lange Zeit als die einzige kausale Behandlungsoption für die hATTR-CM angesehen. Eine LTx hat jedoch nur einen begrenzten therapeutischen Effekt, da Wildtyp-TTR an bereits vorhandenen Amyloidablagerungen aggregiert und so die neurologische oder kardiale Krankheitsprogression vorantreiben kann [4, 73]. Eine Kombination von LTx und Herztransplantation (HTx) ist eine Möglichkeit für Patienten mit fortgeschrittener hATTR-CM, während eine isolierte HTx eine Option für geeignete Patienten mit einer wtATTR-CM darstellen kann [4]. Während die HTx aufgrund des kurzen Langzeitüberlebens allgemein als wenig erfolgversprechende Therapieoption galt, zeigen neuere Daten, dass sich die Prognose nach einer HTx oder Multiorgantransplantation bei ATTR-Patienten zunehmend verbessert und mit der von Nicht-Amyloid-Patienten vergleichbar ist [117, 118]. Allerdings sind solche schweren Eingriffe durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Organen sowie das fortgeschrittene Alter und die Begleiterkrankungen vieler Patienten mit einer ATTR-CM stark limitiert und erfordern zudem eine langfristige Immunsuppression [15, 119, 120].

TTR-Stabilisator Tafamidis

Im Jahr 2020 wurde mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis die erste medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der ATTR-CM durch die Europäische Kommission zugelassen. Der Wirkstoff Tafamidis ist mit der Wirkstärke 61 mg angezeigt zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie und wird einmal täglich oral eingenommen [100].

Tafamidis bindet an die Thyroxin-Bindungsstellen von TTR und verlangsamt die Dissoziation der TTR-Tetramere in amyloidogene Monomere [99]. Dieser Wirkmechanismus verhindert somit nicht die TTR-Proteinbiosynthese, die den pathologischen Prozess der ATTR-CM antreibt, sondern hat einen spezifischen Zwischenschritt in der Pathogenese zum Ziel, der der TTR-Produktion nachgeschaltet ist. Daher adressiert Tafamidis auch nicht weitere Mechanismen, die zur Pathogenese der ATTR-CM beitragen können, wie beispielsweise das direkte Ausscheiden von TTR-Monomeren in einen toxischen amyloidogenen Zustand aus der Leber in den systemischen Kreislauf oder die Amyloidaggregation von nativem TTR an bereits vorhandene Fibrillen [24-27]. So schreitet die Krankheit unter Tafamidis zwar langsamer, aber in der Regel stetig fort [104, 121-127].

Die Zulassung von Tafamidis beruht auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie ATTR-ACT, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über einen Zeitraum von 30 Monaten, die im Zeitraum 2013–2018 durchgeführt wurde [99]. Die Studie zeigte unter Tafamidis eine signifikante Verbesserung im kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulären Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 30 % im Vergleich zur

Placebogruppe. Die Überlebenskurven in der Tafamidis- bzw. Placebogruppe trennten sich nach 18 Monaten, und trotz der Vorteile gegenüber Placebo bleibt die Mortalität zu Monat 30 in der Tafamidis-Behandlungsgruppe mit 29,5 % hoch. Patienten unter Tafamidis zeigten zudem eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (KCCQ-OSS) sowie ihrer funktionellen Kapazität (6MWT) gegenüber Placebo. Dennoch wurde auch unter Tafamidis eine kontinuierliche Abnahme beider Parameter im Studienverlauf beobachtet. Auch die Schädigung des Herzens (NT-proBNP) nahm unter Tafamidis im Durchschnitt weiter zu [99, 121]. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung der ATTR-CM mit Tafamidis zwar das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, aber nicht aufhält. Weiterhin ist hervorzuheben, dass die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis nicht bei allen Patientengruppen nachweisbar waren. So ist der klinische Nutzen bei Patienten mit einer ATTR-CM und einer NYHA-Klasse III zu Baseline unklar [128]. Diese Patienten zeigten unter Tafamidis eine statistisch signifikant höhere Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Placebogruppe [99]. Diese Daten legen nahe, dass die Behandlung mit Tafamidis nicht für alle betroffenen Patienten mit einer ATTR-CM gleichermaßen von Nutzen ist.

TTR-Stabilisator Acoramidis

Acoramidis ist ein weiterer oraler TTR-Stabilisator, welcher durch die Europäische Kommission am 10.02.2025 für die Behandlung der ATTR-CM zugelassen wurde [102, 103]. Acoramidis basiert auf dem gleichen Wirkmechanismus wie Tafamidis, es müssen jedoch zweimal täglich jeweils zwei Tabletten eingenommen werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis bei Patienten mit einer ATTR-CM wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie ATTRIBUTE-CM untersucht [101].

Im primären Endpunkt der Studie, einer vierstufigen hierarchischen Analyse der Gesamtmortalität, der Häufigkeit von kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen, der Veränderung des NT-proBNP und der Veränderung des 6MWT bis Monat 30 wurde eine Win-Ratio von 1,77 erreicht. Das bedeutet, dass bei paarweisen Vergleichen unter Berücksichtigung der genannten Parameter und deren Hierarchie ein mit Acoramidis behandelter Patient insgesamt eine 1,77-fach höhere Chance auf ein positives Behandlungsergebnis hatte als ein mit Placebo behandelter Patient [101]. Dieser primäre Endpunkt wurde nach Beginn der Studie und entgegen dem Rat der *European Medicines Agency* (EMA) geändert, weshalb er nicht als Schlüssevidenz im Rahmen der Zulassung akzeptiert wurde [129]. Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Acoramidis gegenüber Placebo im 6MWT und KCCQ-OSS nach 30 Monaten festgestellt [101]. Allerdings erreichte der Vorteil von Acoramidis gegenüber Placebo im Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt keine statistische Signifikanz. Auch der primäre Studienendpunkt zu Monat 12, die Veränderung des 6MWT, wurde nicht erreicht, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Acoramidis und Placebo zu diesem Zeitpunkt nachgewiesen wurde. Zudem verschlechterten sich im Studienverlauf im Mittel die funktionelle Leistungsfähigkeit (6MWT) sowie die Lebensqualität (KCCQ-OSS) unter Acoramidis, und auch die kardiale Schädigung nahm im Vergleich zum Behandlungsbeginn zu [129]. Bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III wurde zudem eine reduzierte oder fehlende Wirksamkeit beobachtet. So weist die EMA darauf hin, dass keine Wirksamkeit für Patienten in diesem Krankheitsstadium in Bezug auf den primären vierfachen Wirksamkeitsendpunkt

sowie den 6MWT gezeigt werden konnte. Des Weiteren war bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III nur eine begrenzte Wirksamkeit bei kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen zu beobachten. Auch in Bezug auf die Gesamtmortalität zeigt sich eine durchweg geringere Wirksamkeit bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III bzw. einem ATTR-Amyloidose-Stadium 3 nach NAC-Stadium, wobei die Punktschätzung des Hazard Ratio in der NYHA-Klasse III sogar zugunsten von Placebo war [129].

Weitere indikationsspezifische Therapieoptionen

Weitere Wirkstoffe zur Hemmung der TTR-Synthese, aber auch zum Abbau von bereits abgelagerten Amyloidfibrillen, sind noch nicht zugelassen oder befinden sich derzeit noch in der klinischen Entwicklung. Inotersen, Patisiran und Eplontersen sind lediglich zur Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 und 2) zugelassen [130-132].

Therapeutischer Bedarf in der ATTR-CM

Obwohl die TTR-Stabilisatoren Tafamidis und Acoramidis als zugelassene Therapien für die Behandlung der ATTR-CM verfügbar sind, besteht dennoch ein beträchtlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da viele Patienten trotz Behandlung in ihrer Erkrankung fortschreiten und weiterhin eine Übersterblichkeit aufweisen. In der Studie ATTR-ACT war die Sterblichkeit zu Monat 30 in der Tafamidisgruppe weiterhin hoch (29,5 %), trotz des Überlebensvorteils gegenüber Placebo [99]. Auch erste Versorgungsdaten von 813 mit Tafamidis behandelten ATTR-CM-Patienten aus den USA zeigen, dass ein substanzieller Anteil der Patienten weiterhin eine kardiale Verschlechterung erleidet. Die Mortalitätsrate bei ATTR-CM-Patienten ist trotz der Behandlung mit Tafamidis mit 63,4 Todesfällen pro 1000 Personenjahre etwa zehnmal höher als bei über 65-jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz [104].

Im Vergleich zur Tafamidis-Studie ATTR-ACT wurde in der Studie ATTRibute-CM eine geringere Gesamtmortalität sowohl unter Acoramidis als auch unter Placebo beobachtet [133], wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war [101]. Vermutlich ist der Unterschied zwischen den Studien ATTR-ACT und ATTRibute-CM auf den Einschluss von Patienten in einem früheren Krankheitsstadium in ATTRibute-CM zurückzuführen. Dennoch bestand auch unter Acoramidis weiterhin eine deutliche Übersterblichkeit gegenüber der altersstandardisierten Sterberate [133].

Weiterhin zeigt sich trotz Therapie mit Tafamidis eine kardiale Verschlechterung, die sich insbesondere in einer klinisch relevanten Reduktion der funktionellen Leistungsfähigkeit (6MWT), einem Anstieg der Herzinsuffizienzmarker (NT-proBNP) und einer Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) im Vergleich zum Ausgangswert vor der Behandlung äußert [99, 121]. Auch mit Acoramidis behandelte Patienten wiesen über einen Zeitraum von 30 Monaten im Durchschnitt eine Reduktion der funktionellen Leistungsfähigkeit (6MWT) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) sowie eine zunehmende kardiale Schädigung (NT-proBNP) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapiebeginn auf [129]. Somit schreitet die Kardiomyopathie bei vielen Patienten auch unter den bisher verfügbaren Therapieoptionen der TTR-Stabilisatoren weiter fort.

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 [99, 128]. Auch unter Acoramidis ist die Wirksamkeit bei Patienten mit einer ATTR-CM und NYHA-Klasse III endpunktübergreifend reduziert oder fehlt gänzlich [129]. Aufgrund dieser ähnlichen Datenlage für Tafamidis und Acoramidis vermutet die EMA einen möglichen Hinweis auf eine wirkstoffübergreifende geringere Wirksamkeit der TTR-Stabilisatoren in fortgeschrittenen Stadien der ATTR-CM [129].

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

- 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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vutrisiran

Vutrisiran (Amvuttra®) ist sowohl zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) als auch zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) zugelassen [1].

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 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-A fiel die TTR-Serumkonzentration bereits 22 Tage nach der ersten Dosis ab. Nach 18 Monaten Behandlung mit Vutrisiran war die TTR-Serumkonzentration im Mittel um 88 % reduziert, wobei eine ähnliche TTR-Reduktion unabhängig vom Genotyp (V30M oder Nicht-V30M), vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit erzielt wurde [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 bereits nach sechs Wochen, mit einer anhaltenden Reduktion der TTR-Talspiegel von im Median 87 % zu Monat 30 [134]. Diese 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, NYHA-Klasse, Tafamidis-Behandlung zu Baseline) beobachtet [1, 104]. Dabei schützt die ESC-Technologie die GalNAc-siRNA-Konjugate gegenüber Nukleinsäure-spaltenden Enzymen (Nukleasen), ohne die Interferenz-Aktivität zu beeinträchtigen, und erlaubt so eine effektive und sichere subkutane Anwendung von Vutrisiran alle drei Monate [1, 104].

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 [104]. Diese Vorteile bestanden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten, die mit Vutrisiran als Monotherapie ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie behandelt wurden. 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 Einzelbetrachtung der Gesamtmortalität über 42 Monate war das Sterberisiko unter Vutrisiran gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % reduziert [104]. Neben dieser Verringerung der Mortalität und kardiovaskulären Morbidität wurden unter Vutrisiran statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Placebo hinsichtlich der funktionellen Leistungsfähigkeit (6MWT), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) und des Schweregrads der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse) bei gleichzeitig guter Verträglichkeit beobachtet [104]. 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 [133]. 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 [104].

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 [104, 133]. 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 in Modul 4 dargestellten zehn primären und sekundären sowie explorativen Endpunkte hinweg konsistent mit den ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnissen der Vutrisiran-Monotherapiegruppe. So ist die Wirksamkeit von Vutrisiran also unabhängig von der Hintergrundtherapie, und das relative Mortalitätsrisiko war gegenüber der Placebo-Behandlung statistisch signifikant um 36 % in der Gesamtpopulation bzw. um 35 % in der Vutrisiran-Monotherapiegruppe reduziert [104]. 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 [135].

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 [104, 105] und ist mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt [136].

Darüber hinaus zeichnet sich Vutrisiran durch eine einfache subkutane Anwendung mit einer praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr aus, was die Therapieadhärenz im Vergleich zu einer einmal oder gar zweimal täglichen oralen Einnahme der TTR-Stabilisatoren erleichtert. Neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bietet Vutrisiran zudem die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen [1].

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 [1, 104, 133]. Damit hat Vutrisiran das Potenzial, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Bei der ATTR-CM handelt es sich um eine seltene Erkrankung, deren Epidemiologie noch unzureichend erforscht ist. Trotz des klinischen Fortschritts in der Diagnose der Erkrankung ist die ATTR-CM aufgrund ihrer Seltenheit wenig bekannt, und eine Diagnose wird somit oft gar nicht oder zu spät gestellt [29, 96]. Darüber hinaus wurde das Auftreten der ATTR-CM in Deutschland bisher nicht systematisch erfasst.

Die ATTR-CM wird zu den kardialen Amyloidosen gezählt. Die genauen Prävalenzen und Inzidenzen der kardialen Amyloidosen sind unbekannt und regional sehr unterschiedlich, jedoch wird davon ausgegangen, dass die AL-Amyloidose mit etwa 70 % die häufigste Amyloidose-Form darstellt und in etwa 50–70 % der Fälle eine kardiale Beteiligung zeigt [137]. Die übrigen Fälle entfallen mehrheitlich auf die beiden Formen der ATTR-Amyloidose, also die wtATTR- und hATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung. Während die Epidemiologie der hATTR-Amyloidose für Länder, in denen bestimmte ursächliche Mutationen endemisch sind (z. B. Portugal, Schweden, Japan) vergleichsweise gut charakterisiert ist, liegen für Deutschland bislang keine systematischen Daten vor [29]. In Deutschland wird die hATTR-Amyloidose deutlich seltener diagnostiziert als die wtATTR-Amyloidose (Anteil geringer als 10 %) – was sich von anderen europäischen Ländern teilweise deutlich unterscheidet. Entsprechend wird auch eine ATTR-CM wesentlich häufiger bei Patienten mit einer zugrundeliegenden wtATTR-Amyloidose diagnostiziert als bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose [137].

Bislang publizierte epidemiologische Untersuchungen der kardialen Amyloidose greifen hauptsächlich auf Daten aus Patientenregistern bzw. Daten aus der ambulanten oder stationären Versorgung zurück [138]. Mangels nationaler Krankheitsregister kann für die Ermittlung epidemiologischer Daten in Deutschland nicht auf nationale Registerdaten zurückgegriffen

werden. Im Rahmen der durchgeführten Recherche zur Identifizierung geeigneter Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM in Deutschland wurden jedoch zwei auf Versorgungsdaten beruhende Untersuchungen identifiziert, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Ergebnisse der Studie von Ney et al.

In der kürzlich publizierten retrospektiven Kohortenstudie von Ney et al. wurden Prävalenz und Inzidenz der kardialen Amyloidosen, einschließlich der ATTR-bedingten Amyloidose, auf der Grundlage von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) ausgewertet [139]. Dazu wurden im Datensatz aller Versicherten, der etwa 32 % der deutschen Bevölkerung abdeckt, mittels ausgewählter ICD-10-GM-Diagnosen Amyloidose-Patienten mit vermuteter kardialer Beteiligung selektiert. Die initiale Auswahl umfasste Patienten mit der ICD-10-GM-Diagnose E85 für eine Amyloidose im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2019, die durch das Vorliegen mindestens einer ICD-10-GM-Diagnose für Herzinsuffizienz (I11.0, I13.0, I13.2, I42.1, I42.2, I42.5, I42.8, I43.1, I50) im selben Quartal oder bis zu vier Quartale vor bzw. drei Quartale nach einer Amyloidose-Diagnose weiter eingeschränkt wurde. Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 60 Jahre alt waren. Nach Aussage der Autoren sollte dadurch sichergestellt werden, dass der Fokus der Untersuchung auf Fälle einer wtATTR-Amyloidose gelegt würde, bei denen die höchste Untererfassung und die höchste Rate an einer Herzbeteiligung zu erwarten war. Als inzident galten Patienten mit erstmaliger Diagnose einer kardialen Amyloidose (keine entsprechende Diagnose innerhalb der letzten vier Quartale). Diagnostizierte Patienten wurden für jedes Jahr, in dem sie gelebt haben und für mindestens einen Tag versichert waren, als prävalent gewertet. Auf der Grundlage dieser Analyse wurde für das Jahr 2018 die Prävalenz der kardialen Amyloidose in der Allgemeinbevölkerung auf 47,6 pro 100.000 Personenjahre und die Inzidenz auf 11,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre geschätzt [139]. Es ist dabei allerdings zu beachten, dass das Vorkommen anderer Formen der kardialen Amyloidose, insbesondere der AL-Amyloidose, in dieser Patientenkohorte die Prävalenz und Inzidenz der ATTR-CM vermutlich deutlich überschätzt.

Weitere Limitation dieser Studie, methodisch bedingt durch die Kombination der ICD-10-GM-Diagnosen für Amyloidose und Herzinsuffizienz als Annäherung an das Vorliegen einer kardialen Amyloidose, ist die Unsicherheit darüber, ob die Herzinsuffizienz durch die Amyloidose verursacht ist. Da die Symptome einer Herzinsuffizienz in der Regel vor der Diagnose einer Amyloidose auftreten, könnten Patienten, bei denen eine bereits bestehende Herzinsuffizienz auf andere Ursachen als auf eine Amyloidose zurückzuführen ist, fälschlicherweise mitgezählt werden. Darüber hinaus könnten einige Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums der Studie potenziell nicht erfasst worden sein, wenn deren Diagnose bereits vor dem Jahr 2008 gestellt wurde.

Ergebnisse der Studie „ATTR-CM in Deutschland“

Weitere Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von ATTR-CM für den Zeitraum von 2014–2017 aus einer retrospektiven Kohortenstudie „ATTR-CM in Deutschland“ von Pfizer liegen der Bewertung der Patientenzahlen im G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung zu Tafamidis in der Indikation ATTR-CM zugrunde [140, 141]. Als Datenquelle wurde nach Angaben im

Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) genutzt, die longitudinale Abrechnungsdaten von ca. 7,2 Millionen Versicherten in über 70 Krankenkassen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland umfasst. Für die Studie wurde eine in Bezug auf Geschlecht und Alter repräsentative Stichprobe von ca. 4 Millionen GKV-Patienten herangezogen und die ermittelte Prävalenz bzw. Inzidenz auf die deutsche erwachsene Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die prävalenten bzw. inzidenten Fälle der ATTR-CM wurden über separat gestellte Diagnosen einer Amyloidose und einer Kardiomyopathie identifiziert. Dabei wurden für die Amyloidose ICD-10-GM-Diagnosen eingeschlossen, die organbegrenzte Amyloidosen (E85.4), hereditäre Formen der Amyloidosen (E85.0, E85.1, E85.2) sowie sonstige (E85.8) bzw. nicht näher bezeichnete Amyloidosen (E85.9) beschreiben. Die verwendete Definition einer Kardiomyopathie schließt eine Kardiomyopathie bei Stoffwechselerkrankungen inkl. kardialer Amyloidose (I43.1) mit ein, außerdem sonstige hypertrophische und restriktive Kardiomyopathien (I42.2, I42.5) und sonstige (I42.8) sowie nicht näher bezeichnete Kardiomyopathien inkl. primärer oder sekundärer Kardiomyopathien (I42.9). Zur Analyse wurden unterschiedlich breite Definitionen für die Diagnose der Amyloidose bzw. Kardiomyopathie verwendet, die sich in der Anzahl der eingeschlossenen ICD-10-GM-Diagnosen unterscheiden. Nach Aussage im Herstellerdossier wurde einer ungewollten Berücksichtigung von AL-Amyloidosen des Herzens über die Ausschlusskriterien der Studie vorgebeugt. So wurden Patienten, die eine Chemotherapie oder Stammzelltherapie erhielten, von der Studie ausgeschlossen, da bei diesen Patienten das Vorliegen einer AL-Amyloidose vermutet wurde. Als zusätzliches Selektionskriterium zur Erfassung der Erstdiagnose einer inzidenten ATTR-CM wurden diagnostische Maßnahmen mithilfe von Operationen- und Prozedurenschlüsseln (OPS) verwendet, die in der klinischen Praxis etablierte diagnostische Verfahren für die ATTR-CM darstellen, darunter Methoden wie eine kardiale Biopsie, Echokardiografie, Magnetresonanztomographie und Szintigrafie [140]. Eine inzidente ATTR-CM im Indexjahr lag vor, wenn die Diagnosen der Amyloidose und Kardiomyopathie innerhalb eines Zeitraums von maximal zwei Jahren zuvor gestellt wurden und die diagnostische Maßnahme der ATTR-CM im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose erfolgte. Bei der Ermittlung prävalenter Fälle der ATTR-CM mussten die Diagnosen der Amyloidose und der Kardiomyopathie im Indexjahr im selben Quartal codiert worden sein, sofern die ATTR-CM in diesem Jahr nicht erst inzident wurde. Zusätzlich musste die ATTR-CM entweder in beiden vorangegangenen Jahren prävalent oder in einem der beiden vorangegangenen Jahre inzident und jedem Folgejahr als prävalent dokumentiert worden sein [140]. Auch im gleichen Jahr inzidente Patienten wurden ebenfalls als prävalent gewertet.

Die auf Grundlage der beschriebenen Methodik und basierend auf der breiten Definition der eingeschlossenen ICD-10-GM-Diagnosen für das Jahr 2017 ermittelte Prävalenz der ATTR-CM in der deutschen, erwachsenen Bevölkerung lag bei 1,56 Fällen pro 100.000 Personenjahre, die geschätzte Inzidenz bei 0,47 Fällen pro 100.000 Personenjahre. Des Weiteren simulierte der Hersteller die zeitliche Entwicklung der Prävalenz für die nachfolgenden Jahre mit Hilfe eines *Multistate*-Modells, um den Unsicherheiten der Routinedatenanalyse bei der Identifikation der inzidenten und prävalenten Fälle zu begegnen und die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herzuleiten (siehe Abschnitt 3.2.4) [140].

Die im Vergleich zur zuvor beschriebenen Analyse von Ney et al. deutlich niedrigeren Zahlen lassen sich möglicherweise durch das Studiendesign und die Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien in den beiden Analysen erklären. Obwohl beide Analysen auf das gleichzeitige Vorliegen von ICD-10-GM-Diagnosen für eine Amyloidose und eine Herzinsuffizienz bzw. Kardiomyopathie abstellen, wurde im Fall des Herstellerdossiers eine spezifische, engere Auswahl von ICD-10-GM-Diagnosen für eine Amyloidose und eine abweichende, engere Auswahl von Diagnosen für eine Kardiomyopathie bzw. Herzinsuffizienz verwendet. In Ermangelung einer spezifischen Codierung für die Indikation ATTR-CM und unter Berücksichtigung der ungenauen Codierungspraxis für diese Erkrankung könnten breitere Aufgreifkriterien potenziell mehr ATTR-CM-Fälle erfassen, würden aber auch die Selektion falsch-positiver Fälle, darunter Patienten mit kardialer AL-Amyloidose, begünstigen. Durch den Ausschluss bestimmter Patienten mit Chemo- oder Stammzelltherapie (als möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer AL-Amyloidose) wird die Patientenauswahl in der vorliegenden Studie „ATTR-CM in Deutschland“ dagegen besser auf Fälle mit einer ATTR-CM zugeschnitten und weniger durch den zufälligen Einschluss von Patienten mit einer AL-Amyloidose verfälscht. Die in dieser Studie vorgeschriebene jährliche Wiederholung der Diagnosen Amyloidose und Kardiomyopathie (nach Erstdiagnose) als Voraussetzung für die Prävalenz kann jedoch zu einer möglichen Unterschätzung der Prävalenz in allen Studienjahren führen, wenn nicht in jedem Jahr beide Diagnosen gleichzeitig gestellt wurden und somit als prävalent erfasst werden konnten.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der beschriebenen retrospektiven Kohortenstudie von Ney et al. zu kardialen Amyloidosen in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2018 auf Basis der Daten der gesetzlichen Krankenkasse AOK hatten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein mittleres Alter von 77 Jahren [139]. Die Geschlechtsverteilung in dieser Kohorte war relativ ausgeglichen mit einem durchschnittlichen Anteil von 54 % an männlichen Patienten [139]. Diese Daten stellen jedoch nicht notwendigerweise eine repräsentative Verteilung des Alters bei Symptombeginn und des Geschlechts der ATTR-CM-Patienten dar, weil zum einen die Daten nicht spezifisch für Patienten mit einer ATTR-Amyloidose erhoben wurden, und zum anderen Patienten erst ab einem Alter von 60 Jahren in die Analyse eingeschlossen wurden, um vor allem Patienten mit einer wtATTR-CM zu berücksichtigen. Jedoch waren sowohl die absolute Prävalenz und Inzidenz als auch der relative Anstieg von Prävalenz und Inzidenz bei Männern und sehr alten Menschen stärker ausgeprägt [139].

In der epidemiologischen Untersuchung „ATTR-CM in Deutschland“ in dem Herstellerdossier für Tafamidis wurden demografische Patientencharakteristika angegeben [140]. Dabei lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 72 Jahren, und der Anteil an weiblichen Patienten betrug nur etwa 22,2 % [140]. Zu bedenken ist, dass bei diesen Angaben nicht zwischen einer wtATTR-CM und hATTR-CM unterschieden wurde.

Die wtATTR-CM wird als eine Erkrankung angesehen, deren Prävalenz im hohen Alter deutlich zunimmt und auffällig häufig Männer betrifft [137]. In einem Übersichtsartikel von Maurer et al. aus dem Jahr 2017 wurde das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von

wtATTR-CM-Patienten aus den USA und UK mit 76 Jahren angegeben, mit einem Anteil von 95 % männlichen Patienten [96]. In einer weiteren Studie mit über 1700 Patienten mit einer ATTR-CM aus UK betrug der Anteil der Männer in der Wildtyp-Kohorte rund 94 % und das Durchschnittsalter lag bei 78 Jahren [142]. Von einer hATTR-CM waren hingegen knapp 72 % Männer betroffen, wobei das durchschnittliche Alter je nach zugrundeliegender Mutation zwischen 66 und 76 Jahren variierte. Dies deutet zum einen auf eine weniger extreme Alters- und Geschlechtsverteilung bei der hATTR-CM hin und zum anderen darauf, dass das Alter der Patienten bei der Präsentation von der zugrundeliegenden Mutation abhängt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Untersuchungen zur hATTR-CM gemacht [29, 96]. So wurde beispielsweise in einer Studie in den USA angegeben, dass bei Patienten mit der Val122Ile-Mutation der Krankheitseintritt bei etwa 70 Jahren und der Anteil an männlichen Patienten bei etwa 75 % lag [5]. Eine italienische Studie hat gezeigt, dass Fälle der hATTR-Amyloidose mit einem kardialen Phänotyp am häufigsten durch die Ile68Leu-Mutation verursacht wurden und vornehmlich männliche Patienten ab 65 Jahren betrafen. Die Patientengruppe mit gemischtem Phänotyp war deutlich jünger und hatte einen höheren Frauenanteil [143]. Des Weiteren wurde in einer Studie in UK die Thr50Ala-Mutation untersucht und dabei ein medianes Alter bei der Diagnose der Erkrankung von etwa 62 Jahren mit einem Anteil an männlichen Patienten von 70 % festgestellt [94].

Insgesamt stehen die in der Literatur beschriebenen alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede im Einklang mit dem klinischen Bild der ATTR-CM als einer Erkrankung, die sich vorwiegend im höheren Lebensalter manifestiert und eine höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen aufweist. Da die TTR-Konzentration im Serum durch zirkulierende Sexualhormone beeinflusst werden kann, wurde in einigen Studien die Hypothese aufgestellt, dass weibliche Sexualhormone eine protektive Rolle bei der Manifestation der Erkrankung spielen könnten [142]. Andererseits kann ein Geschlechterbias nicht ausgeschlossen werden, da bislang nicht geklärt ist, ob Frauen seltener oder später von einer ATTR-CM betroffen sind oder ob die Erkrankung bei betroffenen Frauen häufiger übersehen wird [142]. Für Letzteres sprechen die Ergebnisse der oben genannten Kohortenstudie, die einen möglichen geschlechtsspezifischen Bias durch die Verwendung nicht indizierter echokardiographischer Parameter in den diagnostischen Algorithmen aufzeigen konnte [142]. Frauen mit einer ATTR-CM waren bei der Vorstellung im Durchschnitt 3,3 Jahre älter als männliche Patienten. Der höhere Frauenanteil bei einer hATTR-CM ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass betroffene Familien frühzeitig einem Screening unterzogen werden und somit früher identifiziert werden können.

Angabe der Unsicherheiten der Schätzung

Die identifizierten epidemiologischen Analysen beruhen auf Routinedaten der Krankenkassen. Mangels einer spezifischen ICD-10-GM-Diagnose für eine ATTR-CM greifen diese Analysen auf eine Kombination von separat gestellten Diagnosen zur Amyloidose und Kardiomyopathie bzw. Herzinsuffizienz zurück, ggf. unter Verwendung diagnostischer Maßnahmen als weitere Selektionskriterien. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Spezifität und Sensitivität der verwendeten Aufgreifkriterien, da die Diagnosen innerhalb eines definierten Zeitraums vorliegen mussten und Fehlkodierungen auf Basis der verwendeten ICD-10-Diagnosen nicht ausgeschlossen werden können. Diese Unsicherheiten könnten einerseits dazu geführt haben,

dass Patienten fälschlicherweise als prävalent oder inzident eingeschlossen wurden, andererseits könnten Patienten mit einer ATTR-CM nicht berücksichtigt worden sein, wenn sie die spezifischen Einschlusskriterien der jeweiligen Studie nicht erfüllten.

Des Weiteren deuten die Ergebnisse auf eine steigende Anzahl an prävalenten und inzidenten Fällen in den letzten Jahren hin. Dies kann zum einen auf verbesserte und vereinfachte Diagnosepfade zurückzuführen sein, zum anderen aber auch darauf, dass seit jüngster Zeit indikationsspezifische therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, die zu einer stärkeren Wahrnehmung der ATTR-CM bei den Leistungserbringern geführt haben. In mehreren publizierten internationalen Studien wird beschrieben, dass bei Patienten mit einer HFpEF in bis zu 20 % der Fälle eine undiagnostizierte kardiale Amyloidose zugrunde lag [144-149]. Diese Erkenntnisse lassen annehmen, dass die Erkrankung bisher unterdiagnostiziert war und die tatsächliche Prävalenz der ATTR-CM deutlich höher liegt als bisher vermutet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vutrisiran (Amvuttra®)	2.006–2.064	1.788–1.840
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Datenlage zur Prävalenz der Patienten mit einer ATTR-CM in Deutschland stark eingeschränkt. Als die derzeit valideste Datengrundlage für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran werden die Patientenzahlen im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis vom 20.05.2021 angesehen. Die Größe der Zielpopulation wurde in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom G-BA als plausibel bewertet, auch wenn die Angaben mit einigen Unsicherheiten behaftet sind [128 - Seite 12]. Daher wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran auf Basis dieser Datenquelle hergeleitet.

Grundlage für die Berechnung der hier dargestellten Patientenzahlen sind die Angaben aus dem Nutzendossier für Tafamidis für das Jahr 2021, die auch der Beschlussfassung des G-BA vom 20.05.2021 zugrunde liegen. Die Methodik der retrospektiven Kohortenstudie auf Basis der InGef-Datenbank, aus der die Prävalenz und Inzidenz der Jahre 2014 bis 2017 abgeleitet wurde, ist bereits unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben [140 - Seite 26 ff.]. Die zeitliche Entwicklung der Patientenzahlen über diesen tatsächlichen Beobachtungszeitraum hinaus wurde vom pU anhand eines *Multistate*-Modells simuliert. Nach Angaben des pU ergab sich die Prävalenz jedes Simulationsjahres durch die Inzidenz des zu betrachtenden Studienjahres und die Prävalenz des Vorjahres unter Berücksichtigung einer 20 %-igen Sterbewahrscheinlichkeit, die der *Hazard Ratio* des Placeboarms der Studie ATTR-ACT entspricht. Im Rahmen der Simulation wurden inzidente Fälle in den Folgejahren als prävalente Fälle nachverfolgt. Als Ausgangswert des *Multistate*-Modells diente die Prävalenz des Jahres 2014 und die für die Jahre 2015 bis 2017 bereits ermittelten Inzidenzen. Ab dem Jahr 2018 wurde dann der Mittelwert dieser Inzidenzen verwendet. Durch diese Herangehensweise wurde für das Jahr 2020 eine Anzahl von 1.920 Patienten ermittelt. Für die weitere Simulation der Prävalenz von Patienten mit einer ATTR-CM ab dem Jahr 2021 wurde eine reduzierte Sterbewahrscheinlichkeit von 13 % verwendet, die aus dem Tafamidisarm der Studie ATTR-ACT abgeleitet wurde. Auf Grundlage dieser Kriterien wurden im Dossier die Prävalenzen der erwachsenen Gesamtbevölkerung sowie der erwachsenen, GKV-versicherten Bevölkerung der Jahre 2021 bis 2026 ermittelt. Im Jahr 2021 wurde dabei eine Prävalenz von 2.031 Patienten mit einer Spanne von 2.002 bis 2.060 Patienten mit einer ATTR-CM in der deutschen Bevölkerung geschätzt. Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,8 % wurde daraus eine Anzahl von 1.784 Patienten mit einer Spanne von 1.759 bis 1.809 GKV-versicherten Patienten abgeleitet [140 - Seite 41].

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Vutrisiran im vorliegenden Dossier wird die Spanne der Zielpopulation für das Jahr 2021 von 2.002–2.060 aus dem Herstellerdossier

von Tafamidis auf den aktuellen Bevölkerungsstand (Zahlen mit Stichtag 31.12.2024) angepasst. Dabei ist zu beachten, dass der Berechnung der Größe der Zielpopulation im Nutzendossier für Tafamidis die Größe der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung in dem Jahr 2019 zugrunde liegt. Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für das hier vorliegende Dossier zu berechnen, werden daher die Anteile der erwachsenen Gesamtbevölkerung in Deutschland in dem Jahr 2019 (69.488.809 Einwohner im Alter ab 18 Jahren mit Stichtag 31.12.2019) und dem Jahr 2024 (69.602.098 Einwohner im Alter ab 18 Jahren mit Stichtag 31.12.2024) verrechnet und der so hergeleitete Faktor von rund 1,0016 mit der Unter- (2.002) bzw. Obergrenze (2.060) der Spanne der Größe der Zielpopulation aus dem Herstellerdossier von Tafamidis multipliziert. Es ergibt sich somit eine auf den aktuellen Bevölkerungsstand hochgerechnete **Spanne von 2.006–2.064 Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran** in Deutschland.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation für Vutrisiran wird zunächst der Anteil aller GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024 ermittelt, welcher bei 89,13 % liegt. Dieser Wert ergibt sich als Quotient aus der Anzahl aller GKV-Versicherten im Jahr 2024 (74.489.400 GKV-Versicherte im Jahresdurchschnitt 2024) und der Größe der deutschen Gesamtbevölkerung (83.577.140 Einwohner mit Stichtag 31.12.2024). Im zweiten Schritt wird der soeben ermittelte GKV-Anteil mit der Unter- bzw. Obergrenze der Spanne der Größe der Zielpopulation (siehe oben) multipliziert, um die Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation zu ermitteln. Es ergibt sich somit eine **Spanne von 1.788–1.840 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran** (siehe Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Tabellarische Darstellung der Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®)

	Jahr	Faktor	Patientenzahl bzw. GKV-Versicherte ^a
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, angepasst an den aktuellen Bevölkerungsstand 2024			
Ermittelte Patienten innerhalb der Zielpopulation im Herstellerdossier zu Tafamidis	2021 ^a	-	2.002–2.060 ^b
Erwachsene Gesamtbevölkerung	2019 (Stichtag 31.12.2019)	2024 vs. 2019: ca. 1.0016	69.488.809 ^c
	2024 (Stichtag 31.12.2024)		69.602.098 ^c
Patientenzahl innerhalb der Zielpopulation von Vutrisiran, einschließlich nicht GKV-versicherter Patienten	2024		2.006–2.064 ^e
Größe der GKV-Zielpopulation, angepasst an den aktuellen Versichertenstand 2024			
GKV-Versicherte	2024 (Jahresdurchschnitt 2024)	GKV-Anteil: ca. 89,13 %	74.489.400 ^d

Gesamtbevölkerung	2024 (Stichtag 31.12.2024)		83.577.140 ^c
Patientenzahl innerhalb der GKV-Zielpopulation von Vutrisiran	2024		1.788–1.840 ^f
Hinweis: Es wird jeweils mit ungerundeten Werten gerechnet; die Patientenzahlen sind auf ganze Zahlen aufgerundet dargestellt. a: Der Berechnung der Patientenzahlen für das Jahr 2021 im Herstellerdossier für Tafamidis in Modul 3 B liegen Angaben zum Bevölkerungsstand mit Stichtag 31.12.2019 zugrunde [140 - Seite 41]. b: Spanne, aus den Grenzen des Konfidenzintervalls des Schätzers der Größe der Zielpopulation gebildet c: Statistisches Bundesamt (2025) [150 - Seite 2] d: Jahresdurchschnitt für das Jahr 2024 gemäß Bundesministerium für Gesundheit (2025) [151 - Seite 6] e: Basierend auf: $2.002 \times 69.602.098 / 69.488.809 = 2.006$ bzw. $2.060 \times 69.602.098 / 69.488.809 = 2.064$ f: Basierend auf: $2.006 \times 74.489.400 / 83.577.140 = 1.788$ bzw. $2.064 \times 74.489.400 / 83.577.140 = 1.840$ ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Unsicherheit der Schätzung

Die Grundlage für die Herleitung der in Tabelle 3-4 bzw. in Tabelle 3-5 genannten Patientenzahlen basierend auf den Angaben aus Modul 3 B des Herstellerdossiers zur Nutzenbewertung von Tafamidis in der Indikation ATTR-CM [140 - Seite 41]. Diese Patientenzahlen unterliegen dementsprechend denselben Unsicherheiten, die bereits vom G-BA bei der Bewertung von Tafamidis angemerkt wurden. Wie schon im Abschnitt 3.2.3 erläutert, handelt es sich bei der ATTR-CM um eine unterdiagnostizierte Erkrankung, die oft unerkannt bleibt und deren Patienten zudem häufig auch fehldiagnostiziert werden [152 - Seite 992 ff.]. Es ist daher anzunehmen, dass die tatsächliche Anzahl prävalenter Patienten mit einer ATTR-CM deutlich höher liegt als bisher geschätzt.

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

Aufgrund vereinfachter und verbesserter Diagnostik und der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapieoptionen hat sich das Bewusstsein für die Erkrankung in den letzten Jahren verbessert [139 - Seite 401 ff., 153 - Seite 1665 ff.]. Als Folge dieser Entwicklung ist mit einem Anstieg der Diagnoseprävalenz zu rechnen, allerdings ist das Ausmaß der Entwicklung nicht sicher abzuschätzen. Eine Veränderung der Gesamtbevölkerung kann in diesem Kontext vernachlässigt werden. Insgesamt kann keine valide quantitative Aussage über die Entwicklung der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren getroffen werden. Auf eine tabellarische Darstellung wird daher an dieser Stelle verzichtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR- Amyloidose mit Kardiomyopathie	Zusatznutzen nicht belegt	1.788–1.840
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Es gibt keine Abweichungen zwischen der in Tabelle 3-6 beschriebenen Population und der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.3 wurden relevante Quellen zur Pathophysiologie, Symptomatik, Therapie und Epidemiologie der Erkrankung über eine freie Internetsuche recherchiert.

Für Angaben zu Patientenzahlen wurde zusätzlich der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung für Tafamidis in der Indikation ATTR-CM herangezogen. Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra®) herzuleiten, wurde auf das dem Beschluss zugrunde liegende Herstellerdossier und die damit zusammenhängenden Quellen zurückgegriffen [128, 140, 141, 154]. Dabei erfolgte eine Anpassung auf den aktuellen Versichertenstand sowie eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung unter Verwendung offizieller Quellen des BMG sowie des Statistischen Bundesamtes [150, 151].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. 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. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet J Rare Dis; 8:31.
3. 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.
4. 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.

5. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, et al. (2016): Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*; 68(2):161-72.
6. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 86(9):1036-43.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM (2010): Aboard transthyretin: From transport to cleavage. *IUBMB Life*; 62(6):429-35.
11. Buxbaum JN, Reixach N (2009): Transthyretin: the servant of many masters. *Cell Mol Life Sci*; 66(19):3095-101.
12. Tsoi MR, Lin JH, Patel AR (2023): Emerging Therapies for Transthyretin Amyloidosis. *Current Oncology Reports*; 25(6):549-58.
13. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.
14. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554-75.
15. Tschöpe C, Elsanhoury A (2022): Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Current Options, the Future, and the Challenges. *J Clin Med*; 11(8)
16. Plante-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*; 10(12):1086-97.
17. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*; 126(10):1286-300.
18. 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.
19. 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.
20. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD (2022): Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res*; 118(18):3517-35.
21. 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.
22. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N (2013): Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*; 52(11):1913-26.
23. Wu D, Chen W (2024): Molecular mechanisms and emerging therapies in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*; 29(2):511-21.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS (2019): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*; 73(22):2872-91.
29. Hund E, Kristen AV, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. (2018): Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*; 45(08):605-16.
30. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. (2015): Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*; 66(21):2451-66.
31. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, et al. (2011): High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Human Pathology*; 42(11):1785-91.
32. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH (2017): Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Jama*; 318(10):962-3.
33. Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgärtner C, Schönland S, Hegenbart U, et al. (2019): Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol*; 108(12):1324-30.
34. Carr AS, Shah S, Choi D, Blake J, Phadke R, Gilbertson J, et al. (2019): Spinal Stenosis in Familial Transthyretin Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis*; 6(2):267-70.
35. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*; 23(7 Suppl):S107-S12.
36. Hund E (2012): Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *Appl Clin Genet*; 5:37-41.
37. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ (2009): Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve*; 40(3):363-70.
38. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*; 85(8):675-82.
39. Pruppers MH, Merkies IS, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T (2015): The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS). *J Peripher Nerv Syst*; 20(3):319-27.

40. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*; 29 Suppl 1:S14-26.
41. Maia LF, Magalhães R, Freitas J, Taipa R, Pires MM, Osório H, et al. (2015): CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 86(2):159-67.
42. Douglass C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN, Hadjivassiliou M (2007): A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 78(2):193-5.
43. Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, et al. (2004): Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 75(10):1463-6.
44. Shin SC, Robinson-Papp J (2012): Amyloid Neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*; 79(6):733-48.
45. Zambarakji HJ, Charteris DG, Ayliffe W, Luthert PJ, Schon F, Hawkins PN (2005): Vitreous amyloidosis in alanine 71 transthyretin mutation. *British Journal of Ophthalmology*; 89(6):773-4.
46. Romero-Imbroda J, Sagarrio-Fustero T, Del Canto-Pérez C (2017): Tafamidis for a Transplant Patient with Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *J Clin Neurol*; 13(4):444-6.
47. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB (2013): THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*; 29(1):63-76.
48. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB, et al. (2014): THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*; 9:61.
49. Lobato L, Rocha A (2012): Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 7(8):1337-46.
50. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. (2020): Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol*; 27(17):1806-15.
51. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P (2020): Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc*; 28:100519.
52. Kaku M, Berk JL (2019): Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*; 39(5):578-88.
53. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. (2016): Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*; 37(23):1826-34.
54. Manral P, Reixach N (2015): Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: insights into early events of non-fibrillar tissue damage. *Biosci Rep*; 35(1)
55. Saef J, Martyn T, Ray Dey A, Khedraki R, Ives L, Collier P, et al. (2023): Changes in Left Ventricular Ejection Fraction and Clinical Trajectories of Transthyretin Cardiac Amyloidosis with Systolic Dysfunction. *J Clin Med*; 12(23):7250.

56. Akatsuka T, Fujimoto N, Ishiyama M, Nakamori S, Imanaka-Yoshida K, Dohi K (2021): Trajectory of left ventricular geometry and diastolic dysfunction in hereditary transthyretin cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*; 8(4):3422-6.
57. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Hanna M, Kanj M, Patel DR, et al. (2020): Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*; 128:140-6.
58. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satrio G, Renju M, et al. (2022): Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*; 24(8):1387-96.
59. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. (2009): Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*; 119(18):2490-7.
60. Jain A, Zahra F (2023): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL).
61. Chiaro G, Stancanelli C, Koay S, Vichayanrat E, Sander L, Ingle GT, et al. (2024): Cardiovascular autonomic failure in hereditary transthyretin amyloidosis and TTR carriers is an early and progressive disease marker. *Clin Auton Res*; 34(3):341-52.
62. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, Sperry B, Hanna M, Collier P, et al. (2021): Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*; 3(4):506-15.
63. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. (2018): A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*; 39(30):2799-806.
64. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. (2009): Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*; 120(13):1203-12.
65. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)) BBUKBK (2023): Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz. [Zugriff: 16.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0061_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.
66. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. (2021): Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):70.
67. Eldhagen P, Lehtonen J, Gude E, Gustafsson F, Bagger-Bahnsen A, Vakevainen M, et al. (2023): Health-related quality of life among transthyretin amyloid cardiomyopathy patients. *ESC Heart Fail*; 10(3):1871-82.
68. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS (2022): Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*; 27(3):785-93.
69. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. (2020): Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice*; 21(1):198.
70. Martyn T, Rubio AC, Estep JD, Hanna M (2022): Opportunities for Earlier Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*; 18(5):27-39.

71. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. (2019): Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*; 12(9):e006075.
72. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. (2023): 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*; 81(11):1076-126.
73. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*; 42(16):1554-68.
74. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 42(36):3599-726.
75. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. (2013): Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*; 106(10):528-40.
76. Doust J, Lehman R, Glasziou P (2006): The role of BNP testing in heart failure. *Am Fam Physician*; 74(11):1893-8.
77. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M (2005): Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*; 95(4):535-7.
78. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M (2020): Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*; 17(7):413-26.
79. Dörler J, Pölzl G (2012): Cardiac amyloidosis. *Memo - Mag Eur Med Oncol*; 5(1):4-10.
80. Tendler A, Helmke S, Teruya S, Alvarez J, Maurer MS (2015): The myocardial contraction fraction is superior to ejection fraction in predicting survival in patients with AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*; 22(1):61-6.
81. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer MS (2018): Myocardial Contraction Fraction by M-Mode Echocardiography Is Superior to Ejection Fraction in Predicting Mortality in Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail*; 24(8):504-11.
82. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. (2012): Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*; 98(19):1442-8.
83. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH (2020): How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging*; 13(6):1368-83.
84. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M (1997): The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*; 337(13):898-909.
85. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. (2016): Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*; 133(24):2404-12.
86. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS (2014): Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*; 21(1):175-84.
87. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. (2005): Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*; 46(6):1076-84.

88. Sekijima Y, Katsuya N (2024): Hereditary Transthyretin Amyloidosis. [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/pdf/Bookshelf_NBK1194.pdf.
89. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. (2009): Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health*; 12(1):185-7.
90. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. (2020): Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol*; 2(3):414-24.
91. Nativi-Nicolau J, Judge DP, Hoffman JE, Gundapaneni B, Keohane D, Sultan MB, et al. (2021): Natural history and progression of transthyretin amyloid cardiomyopathy: insights from ATTR-ACT. *ESC Heart Fail*; 8(5):3875-84.
92. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T (2017): Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One*; 12(4):e0173086.
93. Slama MS, Charron P, Algalarrondo V, Lairez O, Pelcot F, Durand-Zaleski I, et al. (2020): PCV7 Development of an Algorithm Using the Dispensed Daily Doses of LOOP Diuretics to Assess Survival of Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) According to the Disease Severity. *Value in Health*; 23:487.
94. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. (2012): Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*; 33(9):1120-7.
95. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS (2015): Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*; 20(2):163-78.
96. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C (2017): Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*; 135(14):1357-77.
97. 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 CardioOncol*; 3(4):488-505.
98. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. (2022): 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 79(17):e263-e421.
99. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. (2018): Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 379(11):1007-16.
100. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
101. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 390(2):132-42.
102. BridgeBio Europe B.V. (2025): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten. [Zugriff: 14.03.2025]. URL:

- https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyonttra-epar-product-information_de.pdf.
103. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA® 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 104. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med; 392:33-44.
 105. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-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; 30(1):18-26.
 106. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza CVJ, Andrade TR (2017): Cardiac Amyloidosis and its New Clinical Phenotype: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Arq Bras Cardiol; 109(1):71-80.
 107. Iwano H, Little WC (2013): Heart failure: what does ejection fraction have to do with it? J Cardiol; 62(1):1-3.
 108. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA (2012): Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. J Am Coll Cardiol; 59(5):442-51.
 109. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. (2015): Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation; 131(1):34-42.
 110. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. (2021): Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J; 42(36):3741-52.
 111. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, et al. (2024): SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. JACC; 83(24):2411-22.
 112. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, et al. (2023): SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. Medicine; 102(39):e34693.
 113. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. (2020): Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation; 142(1):e7-e22.
 114. Mittrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, et al. (2021): Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. Amyloid; 28(1):30-4.
 115. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. (2014): Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. Heart Rhythm; 11(1):158-62.
 116. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. (2022): 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J; 43(40):3997-4126.

117. Griffin JM, Chiu L, Axsom KM, Bijou R, Clerkin KJ, Colombo P, et al. (2020): United network for organ sharing outcomes after heart transplantation for al compared to ATTR cardiac amyloidosis. *Clin Transplant*; 34(10):e14028.
118. Kumar S, Li D, Joseph D, Trachtenberg B (2022): State-of-the-art review on management of end-stage heart failure in amyloidosis: transplant and beyond. *Heart Fail Rev*; 27(5):1567-78.
119. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD (2010): Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*; 75(4):324-7.
120. Barreiros AP, Post F, Hoppe-Lotichius M, Linke RP, Vahl CF, Schäfers HJ, et al. (2010): Liver transplantation and combined liver-heart transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: a single-center experience. *Liver Transpl*; 16(3):314-23.
121. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. (2021): Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *European Journal of Heart Failure*; 23(2):277-85.
122. Aus dem Siepen F, Meissner C, Hofmann E, Hein S, Nagel C, Hegenbart U, et al. (2024): Response to therapy with tafamidis 61 mg in patients with cardiac transthyretin amyloidosis: real-world experience since approval. *Amyloid*; 31(3):226-31.
123. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. (2023): Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*; 48(6):101667.
124. Hanna M, Fine NM, Gundapaneni B, Sultan MB, Witteles RM (2022): Improvements in Efficacy Measures With Tafamidis in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. *JACC: Advances*; 1(5):100148.
125. Ney S, Gertz RJ, Pennig L, Nies RJ, Holtick U, Völker LA, et al. (2024): Multiparametric Monitoring of Disease Progression in Contemporary Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Initiating Tafamidis Treatment. *Journal of Clinical Medicine*; 13(1):284.
126. Oghina S, Josse C, Bézard M, Kharoubi M, Delbarre M-A, Eyharts D, et al. (2021): Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin T Levels in the Natural History of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy and Their Evolution after Tafamidis Treatment. *Journal of Clinical Medicine*; 10(21):4868.
127. Sarkar A, Sanchez-Nadales A, Kunutsor SK, Hanna MA, Asher CR, Wolinsky DG (2024): Outcomes of Octogenarian Patients Treated with Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*; 214:144-8.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
129. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Assessment report: Beyontra – International non-proprietary name: Acoramidis – Procedure No. EMEA/H/C/006333/0000. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyontra-epar-public-assessment-report_en.pdf.

130. Akcea Therapeutics Ireland Ltd (2018): Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 30. November 2023 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
131. Alnylam Netherlands B.V (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
132. AstraZeneca AB (2025): Wainzua 45 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
133. Girard AA, Sperry BW (2024): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Failure Reviews; 30(1):69-73.
134. Maurer MS, Berk JL, Damy T, Sheikh FH, González-Costello J, al. e (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.
135. 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.
136. 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>.
137. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clinical Research in Cardiology; 110(4):479-506.
138. Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. (2022): Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. European Journal of Heart Failure; 24(12):2342-51.
139. Ney S, Ihle P, Ruhnke T, Günster C, Michels G, Seuthe K, et al. (2023): Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. Clin Res Cardiol; 112(3):401-8.
140. Pfizer Pharma GmbH (2020): Modul 3 B Behandlung der Wildtyp- der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf.
141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 01.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.

142. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, Chacko L, Venneri L, Bandera F, et al. (2022): Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy – from diagnosis to prognosis. *European Journal of Heart Failure*; 24(12):2355-63.
143. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. (2013): Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*; 34(7):520-8.
144. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. (2015): Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*; 36(38):2585-94.
145. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. (2014): Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*; 2(2):113-22.
146. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. (2016): Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*; 133(3):282-90.
147. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. (2021): Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*; 6(11):1267-74.
148. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P (2021): Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail*; 8(1):745-9.
149. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, Ying W, Vaidya D, Lee YZJ, et al. (2020): Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail*; 8(9):712-24.
150. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Code 12411-0005 (Stichtag: 31.12.2019, 31.12.2024). [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1727161394975&code=12411#abreadcrumb>.
151. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 26. März 2025. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
152. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P (2017): Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*; 70(11):991-1004.
153. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Sinagra G, Venneri L, et al. (2022): Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation*; 146(22):1657-70.
154. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-13 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis (Vyndaqel®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	1 Einnahme pro Tag	365	1 Einnahme pro Tag
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Vutrisiran (Amvuttra®)

Die Angaben zur Behandlung mit Vutrisiran wurden der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) entnommen [1].

Die empfohlene Dosis von Vutrisiran beträgt 25 mg und wird als subkutane Injektion einmal alle drei Monate verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)

Die Angaben zur Behandlung mit Tafamidis wurden der Fachinformation von Tafamidis (Vyndaqel®) entnommen [2].

Die empfohlene Dosis von Tafamidis beträgt einmal täglich 61 mg als Weichkapsel per os.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	4	25 mg	100 mg (4 Packungen à 25 mg Amvuttra®)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis (Vyndaqel®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	365	61 mg	22.265 mg (12,17 Packungen mit 30 Weichkapseln à 61 mg Vyndaqel®)
Der Jahresverbrauch in Packungen wird hier als gerundeter Wert angegeben. Da es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-13 jedoch mit ungerundeten Werten.				

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Vutrisiran (Amvuttra®)

Gemäß Fachinformation werden pro Gabe 25 mg Vutrisiran (Amvuttra®) subkutan verabreicht [1]. Bei vier Behandlungstagen im Jahr ergibt sich hieraus ein Jahresverbrauch von 100 mg Vutrisiran pro Patient. Dies entspricht 4 Packungen mit je einer Fertigspritze Vutrisiran (Amvuttra®).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Tafamidis (Vyndaqel®)

Gemäß Fachinformation wird Tafamidis (Vyndaqel®) einmal täglich als 61 mg-Weichkapsel eingenommen [2]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr liegt der Jahresverbrauch pro Patient bei 22.265 mg Tafamidis. Dies entspricht 12,17 Packungen mit je 30 Weichkapseln Tafamidis (Vyndaqel®).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vutrisiran (Amvuttra®)	AMVUTTRA 25 mg/0,5 mL Injektionslösung 1 St 25 mg PZN: 18111007 AVP: 79.799,01 €	75.240,50 € [1,77 € ^a]; 4.556,74 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tafamidis (Vyndaqel®)	VYND AQEL 61 mg Weichkapseln 30 St 61 mg PZN: 15505183 AVP: 11.778,41 €	11.107,26 € [1,77 € ^a]; 669,38 € ^b]
Angaben zu Rabattwerten: a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Stand der Lauer-Taxe: 15.06.2025 AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Preisabfragen erfolgten letztmalig am 15.06.2025. In Tabelle 3-9 sind die Apothekenverkaufspreise (AVP) dargestellt. Die für die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen AVP. Folgende Pflichtrabatte des pU finden – soweit zutreffend – in der Kalkulation Berücksichtigung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte auf den Abgabepreis des pU ohne Umsatzsteuer)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt von 10 % auf den Abgabepreis des pU ohne Umsatzsteuer)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zVT berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Bei der abschließenden Darstellung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-13 wurden alle in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 durchgeführten Kalkulationen berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafamidis (Vyndaqel®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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

Entsprechend § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation zu berücksichtigen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zVT bestehen. Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Vutrisiran (Amvuttra®) sowie die zVT Tafamidis (Vyndaqel®) keine zusätzlichen GKV-Leistungen.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vutrisiran (Amvuttra®)	
Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Tafamidis (Vyndaqel®)	
Nicht zutreffend	

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

Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine zusätzlichen GKV-Leistungen benötigt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vutrisiran (Amvuttra®)			
Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tafamidis (Vyndaqel®)			
Nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen

Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi-ekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin - Amyloidose mit Kardiomyopathie	300.962,00 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	300.962,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafamidis (Vyndaqel®)	Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin - Amyloidose mit Kardiomyopathie	135.138,33 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	135.138,33 €
Stand Lauer-Taxe: 15.06.2025					
Der Jahresverbrauch in Packungen wird in Tabelle 3-8 als gerundeter Wert angegeben. Da es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit ungerundeten Werten.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeitige Versorgungssituation

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 nachfolgende Diskussion zur derzeitigen Versorgungssituation fokussiert sich auf das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet ATTR-CM.

Die ATTR-Amyloidose ist eine seltene, rasch fortschreitende und tödlich verlaufende multisystemische Erkrankung. Bei Patienten mit einer ATTR-CM lagern sich die krankheitsverursachenden TTR-Amyloidfibrillen vorwiegend im Herzen ab, was zu einem progressiven Verlust der Herzfunktion und letztendlich zum vorzeitigen Tod führt. Basierend auf Studien zur natürlichen Krankheitsgeschichte liegt die geschätzte mediane Überlebenszeit ab der Diagnose zwischen 2,1 und 5,8 Jahren [3-5]. Darüber hinaus können sich die pathogenen Amyloidfibrillen in anderen Organen anreichern, sodass bei Patienten mit einer ATTR-CM auch extrakardiale klinische Manifestationen wie beispielsweise periphere und autonome Neuropathien oder den Bewegungsapparat betreffende Einschränkungen auftreten können. 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 [6, 7]. Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie ist essenziell, um die weitere Ablagerung von toxischem TTR so früh wie möglich zu verhindern [8]. 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 [9-11].

TTR-Stabilisatoren

Tafamidis

In der EU stand bis vor Kurzem nur das Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel[®]) in einer Wirkstärke von 61 mg zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Weichkapsel Tafamidis einmal täglich, was einem Verbrauch von 365 Tabletten pro Jahr entspricht [2]. Das Wirkprinzip von Tafamidis beruht auf der Stabilisierung der TTR-Tetramere und der Verlangsamung der Dissoziation in amyloidogene Monomere [2]. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie ATTR-ACT konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Tafamidis über 30 Monate im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu einer geringeren Gesamtmortalität sowie einer reduzierten Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse führt [12]. Dennoch blieb die Mortalität unter Tafamidis mit 29,5 % weiterhin hoch, und die Lebensqualität sowie die Leistungsfähigkeit der Patienten verschlechterte sich im Mittel, wenn auch mit einer geringeren Geschwindigkeit als unter Placebo [12, 13]. Zahlreiche weitere Untersuchungen bestätigen, dass die Erkrankung unter der Behandlung mit Tafamidis zwar langsamer fortschreitet, bei der Mehrheit der Patienten jedoch weiterhin progredient ist [13-19]. Darüber hinaus waren die Vorteile einer Behandlung mit Tafamidis nicht bei allen Patientengruppen nachweisbar. So ist der klinische Nutzen von Tafamidis bei Patienten mit

einer ATTR-CM und einer NYHA-Klasse III unklar [20]. Diese Patienten zeigten unter Tafamidis eine statistisch signifikant höhere Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Placebogruppe [12].

Acoramidis

Acoramidis ist die zweite zugelassene Therapieoption für eine ATTR-CM aus der Klasse der TTR-Stabilisatoren und basiert auf dem gleichen Wirkmechanismus wie Tafamidis [21]. Die empfohlene Dosierung beträgt zwei Tabletten Acoramidis zweimal täglich, was einem Verbrauch von 1.460 Tabletten pro Jahr entspricht [21]. Der therapeutische Stellenwert von Acoramidis kann aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung noch nicht abschließend beurteilt werden. In der zulassungsrelevanten Studie ATTRibute-CM verlängerte Acoramidis trotz Vorteilen gegenüber Placebo die Gesamtüberlebenszeit bei der Betrachtung als separater Endpunkt nicht signifikant [22]. Zudem verschlechterten sich im Studienverlauf im Mittel die funktionelle Leistungsfähigkeit (6MWT) sowie die Lebensqualität (KCCQ-OSS) unter Acoramidis, und auch die kardiale Schädigung nahm im Vergleich zum Behandlungsbeginn zu [23]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Erkrankung unter Acoramidis ähnlich wie unter Tafamidis bei vielen Patienten weiter fortschreitet, gegebenenfalls, da TTR-Stabilisatoren an einem späteren Punkt der Erkrankungskaskade ansetzen als Vutrisiran. Bei Patienten mit einer NYHA-Klasse III wurde zudem eine reduzierte oder gar fehlende Wirksamkeit in Bezug auf den primären vierfachen Endpunkt, den 6MWT, kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen und die Gesamtmortalität beobachtet [23].

Fazit zur Versorgungssituation mit TTR-Stabilisatoren

Zusammenfassend wird also trotz des Behandlungseffekts der TTR-Stabilisatoren eine weiterhin hohe Mortalität und Morbidität beobachtet. Patienten zeigen unter der Behandlung mit TTR-Stabilisatoren außerdem eine anhaltende Verschlechterung der funktionellen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie eine zunehmende Herzschränkung. Zudem profitieren nicht alle Subgruppen von einer Behandlung mit TTR-Stabilisatoren. Angesichts dieser Einschränkungen besteht weiterhin ein hoher Bedarf an indikationsspezifischen und innovativen Therapien der ATTR-CM, die durch die Hemmung der TTR-Produktion direkt auf die der Erkrankung zugrundeliegende Pathophysiologie abzielen, die Krankheitsprogression aufhalten und das Gesamtüberleben signifikant verlängern.

Vutrisiran

Vutrisiran ist ein subkutan verabreichtes RNAi-Therapeutikum, das einen schnellen, robusten und anhaltenden Knockdown von toxischem TTR bewirkt [1]. Dabei inhibiert Vutrisiran sowohl die Bildung von Wildtyp- als auch von mutiertem TTR. In der pivotalen Studie HELIOS-B zeigte Vutrisiran bei Patienten mit einer ATTR-CM statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber der Placebogruppe in Bezug auf die Gesamtmortalität und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse. So konnte eine relative Reduktion des kombinierten Risikos für Tod und wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse um 28 % und eine relative Reduktion der Gesamtmortalität um 36 % in der Gesamtpopulation demonstriert werden. Unter Vutrisiran wurde weiterhin eine signifikante Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit (6MWT) und der Lebensqualität (KCCQ-OSS) im Vergleich zu Placebo

sowie ein relativer Erhalt dieser Parameter im Studienverlauf beobachtet. Auch die kardialen Parameter (NT-proBNP und Troponin I) blieben unter Vutrisiran im Vergleich zum Zeitpunkt vor Studienbeginn weitestgehend konstant und der Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse) konnte unter Vutrisiran ebenfalls signifikant reduziert werden [24]. Die beobachtete Gesamtmortalität im Vutrisiran-Behandlungsarm von HELIOS-B erreichte annähernd das Niveau der erwartbaren altersbedingten Mortalität der allgemeinen Bevölkerung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht des durchschnittlichen Patienten in dieser Studie [25]. Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte von Vutrisiran wurden in HELIOS-B sowohl in der Gesamtpopulation – die Patienten mit Tafamidis als Hintergrundtherapie umfasste – als auch in der Vutrisiran-Monotherapiegruppe nachgewiesen. Darüber hinaus war die beobachtete Wirksamkeit in allen *a priori* festgelegten Subgruppen konsistent und unabhängig von Alter, dem Krankheitstyp der ATTR-Amyloidose, der NYHA-Klasse oder den NT-proBNP-Werten zu Studienbeginn.

Diese Ergebnisse sind auch deshalb bedeutend, da sie in einer heute typischen, weniger morbidem Patientenpopulation gezeigt 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. Trotz des hohen Anteils von Patienten mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation über alle primären und sekundären Endpunkte hinweg konsistent mit den ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnissen der Vutrisiran-Monotherapiegruppe [24, 25]. 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 [26].

Darüber hinaus ist Vutrisiran gut verträglich und das gute Sicherheitsprofil konnte indikationsübergreifend bestätigt [27] werden und ist mit weltweit bisher über 5.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Vutrisiran sowohl in Studien als auch in der klinischen Praxis belegt [24].

Vutrisiran zeichnet sich durch eine einfache subkutane Anwendung und einer praktischen Dosierung von vier Fertigspritzen pro Jahr aus. Dieses Dosierungsschema erleichtert die Therapieadhärenz von Vutrisiran im Vergleich zu einer einmal oder gar zweimal täglichen oralen Einnahme, wie sie bei einer Behandlung mit TTR-Stabilisatoren angezeigt ist. Neben der Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal bietet Vutrisiran zudem die Möglichkeit der Selbstadministration durch geschulte Patienten oder Pflegepersonen [1].

Insgesamt stellt Vutrisiran daher eine bedeutsame, neue zielgerichtete Therapieoption in der Behandlungsstrategie der ATTR-CM dar, die den bestehenden therapeutischen Bedarf in

wesentlichem Maße adressiert und das Potenzial hat, als Erstlinientherapie zum neuen Therapiestandard für alle Patienten mit einer ATTR-CM zu werden.

Kontraindikationen

In der Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra®) sind keine Patientengruppen benannt, für die eine Behandlung mit Vutrisiran kontraindiziert ist. Es besteht lediglich der Hinweis, dass das Arzneimittel nicht bei einer starken Überempfindlichkeit wie beispielsweise einer Anaphylaxie gegen den Wirkstoff oder die Hilfsstoffe angewendet werden sollte [1].

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Vutrisiran aufgrund der Darreichungsform und des Dosierungsintervalls regelhaft im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird, und es nur in Ausnahmefällen zu einer Gabe im stationären Bereich kommen könnte.

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

Vor dem Hintergrund der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit einer ATTR-CM, der Limitationen einer Behandlung mit TTR-Stabilisatoren und der Deckung des daraus abgeleiteten therapeutischen Bedarfs durch Vutrisiran ist anzunehmen, dass Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie dieser Patienten darstellt. Dabei lässt sich jedoch derzeit keine valide Abschätzung der Versorgungsanteile abgeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran (Amvuttra®) und der zVT basieren jeweils auf der aktuellen Fachinformation [1, 2]. Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.06.2025 entnommen.

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den jeweils aktuellen Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel [1, 2, 21], auf der Studienpublikation der Studie HELIOS-B [24] sowie auf der Fachliteratur im Anwendungsgebiet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 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. Pfizer Europe MA EEIG (2011): Vyndaqel 61 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 27.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS (2015): Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*; 20(2):163-78.
7. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. (2013): Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*; 106(10):528-40.
8. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*; 29 Suppl 1:S14-26.

9. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C (2017): Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*; 135(14):1357-77.
10. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. (2019): Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*; 12(9):e006075.
11. 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 CardioOncol*; 3(4):488-505.
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. (2018): Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 379(11):1007-16.
13. Fontana M, Kumar V, Sheridan P, Rubens L, Toyip A, Boehme A, et al. (2025): Unmet Need In A Contemporary Cohort Of Tafamidis-Treated Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Patients. *Journal of Cardiac Failure*; 31(1):318.
14. Aus dem Siepen F, Meissner C, Hofmann E, Hein S, Nagel C, Hegenbart U, et al. (2024): Response to therapy with tafamidis 61 mg in patients with cardiac transthyretin amyloidosis: real-world experience since approval. *Amyloid*; 31(3):226-31.
15. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, et al. (2023): Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Current Problems in Cardiology*; 48(6):101667.
16. Hanna M, Fine NM, Gundapaneni B, Sultan MB, Witteles RM (2022): Improvements in Efficacy Measures With Tafamidis in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. *JACC: Advances*; 1(5):100148.
17. Ney S, Gertz RJ, Pennig L, Nies RJ, Holtick U, Völker LA, et al. (2024): Multiparametric Monitoring of Disease Progression in Contemporary Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Initiating Tafamidis Treatment. *Journal of Clinical Medicine*; 13(1):284.
18. Oghina S, Josse C, Bézard M, Kharoubi M, Delbarre M-A, Eyharts D, et al. (2021): Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin T Levels in the Natural History of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy and Their Evolution after Tafamidis Treatment. *Journal of Clinical Medicine*; 10(21):4868.
19. Sarkar A, Sanchez-Nadales A, Kunutsor SK, Hanna MA, Asher CR, Wolinsky DG (2024): Outcomes of Octogenarian Patients Treated with Tafamidis for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*; 214:144-8.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
21. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA® 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 390(2):132-42.

23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Assessment report: Beyonttra – International non-proprietary name: Acoramidis – Procedure No. EMEA/H/C/006333/0000. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyonttra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
24. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. (2024): Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med; 392:33-44.
25. Girard AA, Sperry BW (2024): Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Failure Reviews; 30(1):69-73.
26. 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.
27. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-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; 30(1):18-26.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Vutrisiran (Amvuttra®) [1].

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 (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 (siehe Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

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 (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat [Ph.Eur.], Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid [zur pH-Wert-Einstellung], Phosphorsäure [zur pH-Wert-Einstellung]).

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 (siehe Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). 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 (siehe Abschnitt „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). 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.

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 (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). 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 (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation). Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgebalancierten Vitamin-A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A- (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) 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 (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Amvuttra wurde anhand der Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien der Phase III charakterisiert. Die in den zusammengefassten Datensätzen der Studien HELIOS-A und HELIOS-B berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-14 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind als bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA unter der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgelistet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß der folgenden Kategorie dargestellt: Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^a	Häufig
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht	Häufig
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
a: Zu den gemeldeten Symptomen zählten Kontusion, Erythem, Schmerz, Pruritus und Wärme. Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, vorübergehend und führten nicht zum Behandlungsabbruch.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leberfunktionstests

In der Studie HELIOS-B zeigten 97 der mit Amvuttra behandelten Patienten (30 %) und 78 der mit Placebo behandelten Patienten (24 %) leichte Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) über den oberen Normalwert (ULN) hinaus bis unter oder gleich $3 \times \text{ULN}$. Alle mit Amvuttra behandelten Patienten mit leichten ALT-Anstiegen waren asymptomatisch und die Mehrheit zeigte eine Normalisierung der ALT-Werte unter fortgesetzter Behandlung.

Immunogenität

In den Studien HELIOS-A und HELIOS-B entwickelten 4 (3,3 %) bzw. 1 (0,3 %) der mit Amvuttra behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper (ADA). In beiden Studien waren die ADA-Titer niedrig und vorübergehend, und es gab keine Anzeichen für Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder die pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Profile von Vutrisiran.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten je nach medizinischer Indikation auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin zu überwachen und auf angemessene Weise symptomatisch zu behandeln.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen von Vutrisiran (Amvuttra®) sind dem Anhang II der Produktinformation entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht. In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ der Produktinformation wird dabei darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem in der Behandlung der Amyloidose erfahrenen Arzt eingeleitet werden muss [2].

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC der Produktinformation genannt [2]:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, (PSURs)

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

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

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

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

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

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

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Angaben zum Risk-Management-Plan für Vutrisiran (Amvuttra®) sind dem Anhang II der Produktinformation [2] und dem EPAR [3] entnommen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der Produktinformation genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Sicherheitsbedenken und risikominimierende Maßnahmen gemäß RMP des EPAR

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben:

- Es wurden keine wichtigen Risiken identifiziert.
- Als wichtige potenzielle Risiken werden klinische Auswirkungen eines Vitamin-A-Mangels, einschließlich verzögerter Symptome, und Überempfindlichkeitsreaktionen genannt.
- Als fehlende Informationen werden die Langzeitsicherheit (> 2 Jahre), der Gebrauch bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung sowie der

Gebrauch bei schwangeren Frauen und Auswirkungen auf die Schwangerschaft aufgeführt.

Die risikominimierenden Maßnahmen in Bezug auf diese Sicherheitsbedenken beinhalten die Datenauswertung der offenen Verlängerungsphase der Studie HELIOS-A sowie die Datenauswertung der Studie ALN-TTRSC02-005. Dabei sollen Daten zu potenziellen klinischen Auswirkungen eines Vitamin-A-Mangels und Überempfindlichkeitsreaktionen sowie Langzeitdaten zur Sicherheit von Vutrisiran gesammelt werden. In der Studie ALN-TTRSC02-005 werden zusätzlich Daten beim Gebrauch von Vutrisiran bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung sowie bei schwangeren Frauen inklusive potenzieller Auswirkungen auf die Schwangerschaft und Säugling.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen von Alnylam aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] sowie der EPAR [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. 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. Alnylam Netherlands B.V. (2025): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Amvuttra. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_de.pdf.
3. 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.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra®) ist Juni 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend – die Anwendung von Vutrisiran (Amvuttra®) erfordert keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, die nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

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

Es wurde die EBM-Version mit Stand vom 2. Quartal 2025 verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. 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>.

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

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

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

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

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

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

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters / der Studien-ergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulas-sungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prü-fungs-teilneh-mer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prü-fungs-teil-nehmer an deut-schen Prüf-stellen
1	HELIOS-B	clinicaltrials.gov: NCT04153149 [1] EU-CTR: EudraCT 2019- 003153-28 [2] WHO ICTRP: NCT04153149 [3]	laufend	LPFV: 04.08.2021 ^b	Ja	[4]	655 ^c	37
Gesamt							655	37
In Prozent (%)								5,6
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
^b Datum der Randomisierung des letzten Patienten								
^c Gesamtzahl randomisierter Patienten								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153149>.
2. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Phase 3 Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with

- Cardiomyopathy. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003153-28>.
3. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2019): HELIOS-B: A Study to Evaluate Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153149>.
 4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. (2024): Clinical Study Report HELIOS-B: Patient Enrollment and Disposition by Country and Site for the Double-blind (DB) Period - Germany [VERTRAULICH].