

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra[®])

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie HELIOS-A.....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>)
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFC	Geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>)
GFCR	Geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i>
IE	Internationale Einheit
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (<i>Infusion-Related Reaction</i>)
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Squares</i>
mBMI	<i>modified Body Mass Index</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
Norfolk-QoL-DN	<i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PND	<i>Polyneuropathy Disability</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
R-ODS	<i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Query</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	<i>Timed 10-Meter Walk Test</i>
TSH	Thyroidstimulierendes Hormon
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alnylam Germany GmbH
Anschrift:	Maximilianstrasse 35a 80539 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff	Vutrisiran
Handelsname	Amvuttra®
ATC-Code	N07XX18
Arzneistoffkatalog (ASK) -Nummer	45195
Pharmazentralnummer (PZN)	18111007
ICD-10-GM-Code	E85.1: Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose E85.2: Heredofamiliäre Amyloidose, nicht näher bezeichnet E85.4: Organbegrenzte Amyloidose E85.9: Amyloidose, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I2491 (Neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) I129348 (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose) I66392 (Lokalisierte Amyloidose) I24316 (Amyloidose)
ASK, Arzneistoffkatalog; ATC-Code, Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision, <i>German Modification</i> ; PZN, Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	15.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Tafamidis ^d (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder <u>Patisiran</u>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Bei Vutrisiran (Amvuttra[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) 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.</p> <p>d: Alnylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaquel[®]) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; hATTR-PN, hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; zVT, zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Die Alnylam Germany GmbH (kurz: Alnylam) hat für den Wirkstoff Vutrisiran eine Beratung gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt (Vorgangsnummer 2021-B-374). Im Rahmen dieser Beratung wurde durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vutrisiran in Abhängigkeit der Stadien der Polyneuropathie „Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Patisiran“ bestimmt.

Die Einschränkung des Wirkstoffs Tafamidis (Vyndaquel[®]) auf eine Polyneuropathie des Stadiums 1 begründet sich dabei durch das Anwendungsgebiet dieses Arzneimittels. Als Weichkapseln mit einer Wirkstärke von 20 mg Tafamidis-Meglumin (im Nachfolgenden kurz als Tafamidis bezeichnet) ist Vyndaquel[®] zugelassen zur „Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“. Der G-BA weist darauf hin, dass der Zusatznutzen von Vutrisiran für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie des Stadiums 1 gegenüber einer der beiden vom G-BA benannten Therapieoptionen Tafamidis oder Patisiran im Rahmen einer Single-Komparator-Studie nachgewiesen werden kann.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im hier vorliegenden Dossier die pivotale Phase 3-Studie HELIOS-A herangezogen, bei der erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 auf die Behandlungsgruppen Vutrisiran oder Patisiran randomisiert wurden. Damit operationalisiert Alnylam die zVT für beide Polyneuropathie-Stadien mit dem Studienkomparator Patisiran und setzt daher die vom G-BA festgelegte zVT um. Dabei folgt Alnylam jedoch nicht der Auffassung des G-BA, dass Tafamidis eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer Polyneuropathie des Stadiums 1 darstellt. Dies hat keine Auswirkung auf die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Vutrisiran; die abweichende Festlegung der zVT wird im Folgenden zusammenfassend begründet.

Im Anwendungsgebiet sind die Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel[®]), Inotersen (Tegsedi[®]) und Patisiran (Onpattro[®]) zugelassen. Insbesondere für Tafamidis lässt sich keine zu Patisiran vergleichbare Aussage zum Behandlungserfolg ableiten. So konnte, im Gegensatz zu Tafamidis, in der pivotalen Studie APOLLO für Patisiran eindrücklich gezeigt werden, dass die Krankheitsprogression und die polyneuropathische Symptomatik unter Patisiran nicht nur in einem klinisch relevanten Maß reduziert, sondern im Vergleich zum Status vor Behandlungsbeginn effektiv aufgehalten oder sogar verbessert wurde. Eine signifikante Verbesserung unter Patisiran wurde auch bei der Lebensqualität der Patienten beobachtet. Dagegen zeigt die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis eine Verschlechterung der Krankheitssymptome, oft innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Darüber hinaus weisen die im Rahmen eines indirekten Vergleichs durchgeführten Analysen auf einen größeren Behandlungseffekt von Patisiran im Vergleich zu Tafamidis bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 hin. Den Wirkstoff Inotersen sieht der G-BA aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils derzeit nicht als Teil der zVT für Vutrisiran. So konnte Inotersen das Fortschreiten der Polyneuropathie zwar im Durchschnitt verlangsamen, aber im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn nicht aufhalten oder gar verbessern. Auch die Lebensqualität verbesserte sich in der Inotersengruppe im Vergleich zu Baseline nicht. Des Weiteren wurden unter Inotersen Thrombozytopenien einschließlich schwerwiegender Blutungen sowie eine Glomerulonephritis als wichtige Sicherheitsrisiken identifiziert. Es liegen dementsprechende Kontraindikationen für die Anwendung des Arzneimittels vor, und die Patienten müssen sich bei der Behandlung mit Inotersen einem aufwändigen Monitoring unterziehen.

Für die Bewertung von Vutrisiran leitet sich daher aus dem hier dargestellten Stand der medizinischen Erkenntnisse für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der Wirkstoff Patisiran als alleinige zVT ab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie wurde am 15.09.2022 durch die Europäische Kommission erteilt. Der medizinische Nutzen von Vutrisiran gilt mit der Zulassung bereits als belegt. Im hier vorliegenden Dossier wird zur Ableitung des Zusatznutzens die Wirksamkeit (Tabelle 1-7) und Sicherheit (Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9) von Vutrisiran im direkten Vergleich zur zVT Patisiran innerhalb der pivotalen Studie HELIOS-A dargestellt. Als prädefinierte Fragestellung dieser Studie wurde die Überlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO untersucht. Bei der Studie APOLLO handelt es sich um die pivotalen Studie für Patisiran im Anwendungsgebiet hATTR-Amyloidose mit einer Polyneuropathie. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zu Placebo sowie der *a priori* in der Studie HELIOS-A definierte Test auf Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber dem internen Studienkomparator Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-Transthyretin (TTR) -Spiegels wird ergänzend berichtet.

Wirksamkeit

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen.

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

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität		
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität		
Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik ^b		
mNIS+7 – Gesamtwert ^c	LS Mean Difference: -0,77 [-6,98; 5,44] Hedges' g: -0,05 [-0,42; 0,33]	0,8076
mNIS+7 – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,248 [0,810; 1,922]	0,2931
NIS – Gesamtwert ^c	LS Mean Difference: 0,42 [-4,64; 5,47] Hedges' g: 0,03 [-0,34; 0,40]	0,8708
NIS – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,521 [0,875; 2,642]	0,1133
Veränderung des Ernährungszustandes ^d		
mBMI	LS Mean Difference: 12,6 [-23,1; 48,4] Hedges' g: 0,1 [-0,2; 0,5]	0,4860
Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit) ^e		
T10MWT	LS Mean Difference: 0,038 [-0,059; 0,135] Hedges' g: 0,145 [-0,221; 0,511]	0,4408
T10MWT – Verbesserung (> 0 m/s)	RR: 1,338 [0,857; 2,090]	0,1756
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ^f		
EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: 4,8 [-0,3; 9,9] Hedges' g: 0,4 [-0,0; 0,7]	0,0667
EQ-5D-VAS – Verbesserung (≥ 15 Punkte)	RR: 2,338 [0,860; 6,355]	0,0735
Veränderung der Mobilität		
FAP-Stadium – Verbesserung	RR: 1,686 [0,207; 13,702]	0,6216
PND-Wert – Verbesserung	RR: 3,183 [0,610; 16,610]	0,1386
Veränderung der kardialen Symptomatik ^g		
NT-proBNP	GFCR: 0,931 [0,718; 1,207] Hedges' g: -0,101 [-0,466; 0,265]	0,5873
Troponin T	LS Mean Difference: -0,593 [-5,978; 4,793] Hedges' g: -0,040 [-0,413; 0,334]	0,8288
Troponin I	LS Mean Difference: -23,480 [-42,413; -4,547] Hedges' g: -0,402 [-0,779; -0,026]	0,0151
Veränderung des Invaliditätsgrades ^h		
R-ODS	LS Mean Difference: 0,2 [-1,7; 2,2] Hedges' g: 0,0 [-0,3; 0,4]	0,8094

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a zu Monat 18 Vutrisiran vs. Patisiran	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Hospitalisierungen		
Jeglicher Ursache	RR: 0,628 [0,390; 1,011]	0,0776
Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	RR: 0,620 [0,220; 1,745]	0,3528
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ⁱ		
Norfolk-QoL-DN – Gesamtwert ^c	LS <i>Mean Difference</i> : -2,7 [-9,2; 3,7] Hedges' g: -0,2 [-0,5; 0,2]	0,4012
Norfolk-QoL-DN – Verbesserung (< 0 Punkte)	RR: 1,124 [0,798; 1,583]	0,4902
<p>a: Der Behandlungseffekt für kontinuierliche Analysen wird durch die LS <i>Mean Difference</i> bzw. das GFCR zwischen den Behandlungsgruppen unter Angabe des 95 %-KI und einem zweiseitigen p-Wert quantifiziert. Der Behandlungseffekt für binäre Analysen wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik dar.</p> <p>c: Die Ergebnisse der Einzeldomänen des mNIS+7, des NIS und des Norfolk-QoL-DN werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers berichtet (mNIS+7: Tabelle 4-23; NIS: Tabelle 4-27; Norfolk-QoL-DN: Tabelle 4-56).</p> <p>d: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Ernährungszustandes dar.</p> <p>e: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der Mobilität dar.</p> <p>f: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes dar.</p> <p>g: NT-proBNP – Werte < 1 (GFC) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar. Troponin T und Troponin I – kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der kardialen Symptomatik dar.</p> <p>h: Höhere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung des Invaliditätsgrades dar.</p> <p>i: Kleinere Werte im Vergleich zu Baseline (LS <i>Mean</i>) stellen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.</p> <p>EQ-5D-VAS, <i>European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>; FAP, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (<i>Familial Amyloidotic Polyneuropathy</i>); GFC, Geometrischer Änderungsfaktor (<i>Geometric Fold Change</i>); GFCR, Adjustiertes geometrisches Änderungsverhältnis (<i>Geometric Fold Change Ratio</i>); KI, Konfidenzintervall; LS, <i>Least Squares</i>; mBMI, <i>modified Body Mass Index</i>; mNIS+7, <i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>; NIS, <i>Neuropathy Impairment Score</i>; Norfolk-QoL-DN, <i>Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy</i>; NT-proBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PND, <i>Polyneuropathy Disability</i>; R-ODS, <i>Rasch-Built Overall Disability Score</i>; RR, <i>Risk Ratio</i>; T10MWT, <i>Timed 10-Meter Walk Test</i></p>		

Mortalität

In der Studie HELIOS-A wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst (siehe Tabelle 1-8).

Morbidität

Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik

Das zentrale Behandlungsziel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression. Dementsprechend wurde in der Studie HELIOS-A anhand der Endpunkte *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und *Neuropathy Impairment Score* (NIS) untersucht, welchen Behandlungseffekt Vutrisiran auf die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik hat. Mit dem NIS werden sensomotorische Fähigkeiten und Empfindungsverlust, mit dem mNIS+7 darüber hinaus Reizweiterleitungsstörungen und autonome Dysfunktionen der Patienten erfasst. Dabei zeigt sich zu Monat 18 eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen Vutrisiran und Patisiran sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -0,77 [-6,98; 5,44], p-Wert = 0,8076) als auch für den NIS-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,42 [-4,64; 5,47], p-Wert = 0,8708). Vergleichbare Behandlungsergebnisse wurden auch bei der Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums für diese Endpunkte erzielt (mNIS+7: p-Wert = 0,2931; NIS: p-Wert = 0,1133). Die Stabilisierung der polyneuropathischen Symptome und damit ein Verhindern der Krankheitsprogression durch die Behandlung mit Vutrisiran zeigt sich in der geringen mittleren Veränderung im mNIS+7- und NIS-Gesamtwert sowie den Einzeldomänen im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-27 in Modul 4 dieses Dossiers).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo eine deutliche Verschlechterung der polyneuropathischen Symptome im Vergleich zu einer Stabilisierung oder Verbesserung bei mit Vutrisiran behandelten Patienten beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist sowohl für den mNIS+7-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -28,55 [-34,00; -23,10], p-Wert = $6,505 \times 10^{-20}$) als auch den NIS-Gesamtwert (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -22,75 [-27,74; -17,76], p-Wert = $3,742 \times 10^{-16}$) sowie für die binäre Analyse der Verbesserung des mNIS+7-Gesamtwertes im Vergleich zu Baseline (p-Wert = $7,530 \times 10^{-11}$) statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran.

Veränderung des Ernährungszustandes

Der *modified Body Mass Index* (mBMI) spiegelt gastrointestinale Symptome der hATTR-Amyloidose wie die Malabsorption sowie eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems wider und wird zur Erfassung der Krankheitsschwere sowie zur Bewertung des Fortschreitens der Erkrankung bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose empfohlen. Dabei ist der Abfall des mBMI, also eine Verschlechterung des Ernährungszustandes, stark mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert und prognostisch ungünstig, wohingegen eine Zunahme des mBMI mit einer Verbesserung der neurologischen Funktion und der Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Im 18-monatigen Behandlungszeitraum zeigt sich insgesamt eine Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustandes anhand des mBMI von Baseline bis Monat 18 für die Vutrisirangruppe, im Behandlungseffekt ergibt sich dabei im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu Patisiran kein statistisch signifikanter Unterschied (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 12,6 [-23,1; 48,4], p-Wert = 0,4860).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO eine deutliche Verschlechterung des Ernährungszustandes unter Placebo beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf den mBMI ist im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 statistisch signifikant (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 140,7 [108,4; 172,9], p-Wert = $4,159 \times 10^{-15}$).

Veränderung der Mobilität (Gehgeschwindigkeit)

Die Gehgeschwindigkeit gemessen anhand des *Timed 10-Meter Walk Test* (T10MWT) bildet die Mobilität eines Patienten ab. Aufgrund des Fortschreitens der krankheitsbedingten Polyneuropathie und den damit einhergehenden Gehstörungen und Bewegungseinschränkungen sind Patienten mit einer hATTR-Amyloidose massiv in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Oftmals fällt es den betroffenen Patienten schwer, bereits kurze Strecken zur Selbstversorgung im Haushalt problemlos zu bewältigen, und es kommt zu wiederholten Stürzen. Nach 18 Monaten zeigt sich eine Stabilisierung der Gehgeschwindigkeit bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran im Vergleich zu Baseline, der Behandlungseffekt ist dabei miteinander vergleichbar (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,038 [-0,059; 0,135], p-Wert = 0,4408). Auch für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung anhand des *a priori* definierten Responsekriteriums wurde ein vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran und Patisiran festgestellt (p = 0,1756).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO zeigt sich im Endpunkt T10MWT zu Monat 18 ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,239 [0,154; 0,325], p-Wert = $1,207 \times 10^{-7}$), auch in der binären Analyse der Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (p-Wert = $1,286 \times 10^{-7}$).

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Die *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS) ist ein patientenberichtetes krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Auch für diesen Endpunkt bestätigt sich der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline. Es ergeben sich numerische Vorteile für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran, die Wirksamkeit ist aber auf Basis des p-Wertes vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 4,8 [-0,3; 9,9], p-Wert = 0,0667). Auch bei der binären Auswertung der EQ-5D-VAS wurde der positive Effekt für Patienten der Vutrisirangruppe beobachtet, in der 22,1 % eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigten, während eine Verbesserung für 9,5 % der Patienten in der Patisirangruppe berichtet wurde (p-Wert = 0,0735).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO wurde unter Placebo hingegen eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu einer Stabilisierung bei mit Vutrisiran behandelten Patienten im Vergleich zu Baseline beobachtet. Der Behandlungseffekt von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe zu Monat 18 ist statistisch signifikant zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 13,7 [8,7; 18,7], p-Wert = $2,214 \times 10^{-7}$).

Veränderung der Mobilität

Die Schwere der Polyneuropathie sowie ihre Auswirkungen auf die Mobilität der Patienten kann anhand der Familiären Amyloid-Polyneuropathie (*Familial Amyloidotic Polyneuropathy*, FAP) bzw. der *Polyneuropathy Disability* (PND) klassifiziert werden. Wird ein Patient im Verlauf der Behandlung von zusätzlichen Hilfsmitteln (Gehhilfen oder Rollstuhl) abhängig, bedeutet dies ein Fortschreiten der Erkrankung, einhergehend mit massiven Einschränkungen der Mobilität und somit einem Wechsel in höhere FAP-Stadien oder zu einem höheren PND-Wert. Ein solcher Wechsel ist auch Ausdruck dafür, wie eingeschränkt die Erkrankten in ihrer Autonomie und ihrem alltäglichen Leben sind. Zu Monat 18 wurde eine Stabilisierung oder Verbesserung des FAP-Stadiums für 86,9 % Patienten unter Vutrisiran bzw. 88,1 % Patienten unter Patisiran beobachtet (siehe Tabelle 4-42 in Modul 4 dieses Dossiers), in Bezug auf den PND-Wert war dies für 77,9 % Patienten in der Vutrisirangruppe und 73,8 % Patienten in der Patisirangruppe der Fall (siehe Tabelle 4-43 in Modul 4 dieses Dossiers). Bei der binären Analyse hinsichtlich einer Verbesserung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran für das FAP-Stadium (RR [95 %-KI]: 1,686 [0,207; 13,702], p-Wert = 0,6216) bzw. den PND-Wert (RR [95 %-KI]: 3,183 [0,610; 16,610], p-Wert = 0,1386).

Veränderung der kardialen Symptomatik

Auch wenn Patienten vorwiegend eine Polyneuropathie oder Kardiomyopathie entwickeln können, weisen die meisten Patienten im Laufe ihres Lebens beide Manifestationen und damit einen gemischten Phänotyp auf. Die Beurteilung der kardialen Manifestation erfolgt unter anderem mittels der kardialen Biomarker N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Troponin T und Troponin I und hat einen hohen Stellenwert in der Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung, da die Kardiomyopathie eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose ist. Insgesamt zeigte sich nach 18 Monaten eine Stabilisierung der kardialen Symptomatik bei Patienten unter Vutrisiran bzw. Patisiran anhand des NT-proBNP und Troponin T im Vergleich zu Baseline, der Behandlungsunterschied ist statistisch nicht signifikant (NT-proBNP: p-Wert = 0,5873; Troponin T: p-Wert = 0,8288). Für den Endpunkt Troponin I wurde ebenfalls eine Stabilisierung im Vergleich zu Baseline unter Vutrisiran beobachtet, während die Serumkonzentration unter Patisiran zunahm. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -23,480 [-42,413; -4,547], p-Wert = 0,0151). Aufgrund des Hedges' g von -0,402 (95 %-KI: -0,779; -0,026) wird der Behandlungseffekt von Vutrisiran auf Troponin I im Ausmaß als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen eingeordnet.

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf die kardiale Symptomatik

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anhand des NT-proBNP ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (GFCR [95 %-KI]: 0,480 [0,383; 0,600], p-Wert = $9,606 \times 10^{-10}$).

Veränderung des Invaliditätsgrades

Durch die krankheitsbedingte, multisystemische Symptomatik der hATTR-Amyloidose erleben die betroffenen Patienten oftmals massive Einschränkungen in ihren alltäglichen Aktivitäten. Mittels des patientenberichteten *Rasch-Built Overall Disability Score* (R-ODS) werden krankheitsbedingte alltägliche Einschränkungen und damit der krankheitsbedingte Invaliditätsgrad erhoben. Wie auch für den patientenberichteten Endpunkt EQ-5D-VAS bestätigt sich für den R-ODS der stabilisierende Effekt von Vutrisiran bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vutrisiran und Patisiran zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 0,2 [-1,7; 2,2], p-Wert = 0,8094).

Bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO in Bezug auf den Invaliditätsgrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran zu Monat 18 (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: 8,4 [6,5; 10,4], p-Wert = $3,541 \times 10^{-15}$).

Hospitalisierungen

Insgesamt wurde während des 18-monatigen Behandlungszeitraums eine niedrigere Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache in der Vutrisirangruppe im Vergleich zu Patisiran berichtet (RR [95 %-KI]: 0,628 [0,390; 1,011], p-Wert = 0,0776). Die Patienten in der Studie HELIOS-A weisen teilweise auch eine kardiale Beteiligung der hATTR-Amyloidose auf, und auch die Hospitalisierungsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist unter Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran geringer (RR [95 %-KI]: 0,620 [0,220; 1,745], p-Wert = 0,3528).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Hilfe des Fragebogens *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* (Norfolk-QoL-DN) berichten die Patienten den Einfluss der krankheitsbedingten Polyneuropathie auf ihr physisches und psychosoziales Empfinden anhand von Fragen zur Symptomatik und zu Alltagsaktivitäten. Eine Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war sowohl unter Vutrisiran als auch unter Patisiran im Vergleich zu Baseline zu beobachten, der Behandlungseffekt in Bezug auf den Norfolk-QoL-DN zu Monat 18 ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -2,7 [-9,2; 3,7], p-Wert = 0,4012). Auch in den Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN zeigte sich dieser stabilisierende Effekt von Vutrisiran auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, und auch hier ist die Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen jeweils vergleichbar (siehe Tabelle 4-56 in Modul 4 dieses Dokuments). In der binären Analyse des Norfolk-QoL-DN-Gesamtwertes wird ebenfalls eine vergleichbare Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung von Baseline zu Monat 18 unter Vutrisiran und Patisiran berichtet (p-Wert = 0,4902).

Dahingegen wurde bei dem im Rahmen der Studie HELIOS-A prädefinierten Vergleich der Vutrisirangruppe mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO nach 18 Monaten eine deutliche Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Placebo im Vergleich zu Baseline beobachtet. Für den Norfolk-QoL-DN-Gesamtwert ergibt sich ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikanter Vorteil für Patienten unter Vutrisiran (LS *Mean Difference* [95 %-KI]: -21,0 [-27,1;-14,9], p-Wert = $1,844 \times 10^{-10}$), auch in Bezug auf die Einzeldomänen des Norfolk-QoL-DN und die binäre Analyse von Patienten mit einer verbesserten Lebensqualität (p-Wert = $9,368 \times 10^{-11}$).

Zwischenfazit zur Wirksamkeit von Vutrisiran

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-A zum Vergleich des Behandlungseffekts von Vutrisiran und Patisiran auf patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verdeutlichen die hohe Wirksamkeit von Vutrisiran bei der Behandlung von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie. Dabei zeigt sich für Vutrisiran ein mit Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungserfolg, im Vergleich zur externen Placebogruppe der Studie APOLLO ergeben sich ausnahmslos statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vutrisiran. Für die Veränderung der kardialen Symptomatik wird darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Endpunkt Troponin I festgestellt, der einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vutrisiran entspricht.

Sicherheit

Die nachfolgende Tabelle 1-8 und die Tabelle 1-9 fassen die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Vutrisiran und Patisiran aus der Studie HELIOS-A für die Nutzendimension Sicherheit zusammen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse der Studie HELIOS-A: Gesamtraten sowie Ereignisse auf Ebene von SOC und PT mit statistisch signifikantem Unterschied

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtraten UE		
UE jeglichen Schweregrades	0,999 [0,946; 1,056]	0,9773
Nicht-schwere UE	1,016 [0,942; 1,095]	0,6867
Schwere UE	0,409 [0,232; 0,719]	0,0019
SUE	0,612 [0,387; 0,968]	0,0360
Todesfälle	In der Vutrisirangruppe wurden 2 (1,6 %) und in der Patisirangruppe 3 (7,1 %) Todesfälle ^b berichtet.	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,344 [0,072; 1,641]	0,1807
SOC und PT		
UE jeglichen Schweregrades		
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,230 [0,068; 0,774]	0,0176
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,103 [0,030; 0,357]	0,0003

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,017 [0,001; 0,278]	0,0044
Schwere UE		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,246 [0,082; 0,733]	0,0119
SUE		
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,387 [0,160; 0,939]	0,0358
PT: Zellulitis an der Infusionsstelle	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Darstellung unabhängig vom Zeitpunkt des tödlichen Ereignisses, d. h. es sind auch Ereignisse dargestellt, die später als 84 Tage nach der letzten Dosis für Vutrisiran bzw. 28 Tage nach der letzten Dosis für Patisiran aufgetreten sind.</p> <p>KI, Konfidenzintervall; MedDRA, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT, <i>Preferred Term</i> nach MedDRA; RR, <i>Risk Ratio</i>; SOC, <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Darstellung des Behandlungseffekts Vutrisiran vs. Patisiran für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Studie HELIOS-A

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche ^b		
Jeglichen Schweregrades	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Nicht-schwere Ereignisse	0,344 [0,117; 1,010]	0,0521
Herzinsuffizienz – enger Umfang		
Jeglichen Schweregrades	0,301 [0,116; 0,780]	0,0135
Nicht-schwere Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461
Schwere Ereignisse	0,459 [0,107; 1,967]	0,2943
Schwerwiegende Ereignisse	0,275 [0,078; 0,978]	0,0461

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt^a Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
Torsade de Pointes/QT-Verlängerung		
Jeglichen Schweregrades	2,410 [0,571; 10,166]	0,2311
Nicht-schwere Ereignisse	2,066 [0,482; 8,853]	0,3286
Schwere Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
Schwerwiegende Ereignisse	3,146 [0,173; 57,241]	0,4387
Akutes Nierenversagen		
Jeglichen Schweregrades	0,861 [0,173; 4,271]	0,8543
Nicht-schwere Ereignisse	1,377 [0,158; 11,977]	0,7719
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
Maligne oder unspezifizierte Tumoren^b		
Jeglichen Schweregrades	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Nicht-schwere Ereignisse	3,846 [0,217; 68,106]	0,3584
Schwerwiegende Ereignisse	1,748 [0,086; 35,691]	0,7167
Depression und Suizid/Selbstverletzendes Verhalten^b		
Jeglichen Schweregrades	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
Nicht-schwere Ereignisse	5,943 [0,350; 100,804]	0,2172
Herzrhythmusstörungen		
Jeglichen Schweregrades	3,443 [1,108; 10,698]	0,0326
Nicht-schwere Ereignisse	4,820 [1,199; 19,370]	0,0267
Schwere Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774
Schwerwiegende Ereignisse	2,066 [0,256; 16,663]	0,4959
UE im Zusammenhang mit COVID-19 – benutzerdefinierte Abfrage		
Jeglichen Schweregrades	1,377 [0,304; 6,229]	0,6778
Nicht-schwere Ereignisse	2,410 [0,305; 19,016]	0,4040
Schwere Ereignisse	0,344 [0,022; 5,383]	0,4472
Schwerwiegende Ereignisse	1,033 [0,110; 9,661]	0,9774

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie HELIOS-A	Behandlungseffekt ^a Vutrisiran vs. Patisiran	
	RR [95 % KI]	p-Wert
UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden/Prämedikationen		
Jeglichen Schweregrades	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Nicht-schwere Ereignisse	0,489 [0,306; 0,783]	0,0029
Schwere Ereignisse	0,117 [0,005; 2,807]	0,1854
Schwerwiegende Ereignisse	0,050 [0,003; 0,947]	0,0459
<p>a: Der Behandlungseffekt wird durch das RR unter Angabe des 95 %-KI und des p-Wertes quantifiziert. Für Details zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.2.5.2 und zu Angaben zum jeweiligen Endpunkt siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 in Modul 4 dieses Dossiers.</p> <p>b: Schwere und/oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.</p> <p>COVID-19, Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>); KI, Konfidenzintervall; RR, <i>Risk Ratio</i>; UE, Unerwünschtes Ereignis</p>		

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unter Vutrisiran und Patisiran traten in der Studie HELIOS-A vergleichbar viele unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades bzw. nicht-schwere UE auf, und dementsprechend ist auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,9773 bzw. 0,6867). Dagegen wurden schwere UE unter Vutrisiran für nur 15,6 % der Patienten berichtet, während der Anteil unter Patisiran mit 38,1 % der Patienten deutlich höher lag. Aus diesem Unterschied ergibt sich für das Auftreten schwerer UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI: 0,409 [0,232; 0,719], p-Wert = 0,0019). Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran.

Auch für schwerwiegende UE (SUE) werden mit 26,2 % der Patienten in der Vutrisirangruppe und 42,9 % der Patienten in der Patisirangruppe statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,612 [0,387; 0,968], p-Wert = 0,0360). Aufgrund dieser relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen lässt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen für Vutrisiran ableiten.

Insgesamt wurden in der randomisiert kontrollierten Studienphase bis Monat 18 fünf Todesfälle in der Studie HELIOS-A berichtet – in der Vutrisirangruppe verstarben 2 (1,6 %) Patienten, unter Patisiran waren dies 3 (7,1 %) Patienten. Für keinen der Todesfälle wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, und die Todesursache ist bei allen Patienten auf die Grunderkrankung oder andere Faktoren zurückzuführen.

Die Abbruchrate aufgrund von UE war in beiden Behandlungsgruppen mit 2,5 % unter Vutrisiran bzw. 7,1 % unter Patisiran gering, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,1807). Für keines dieser Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSpezifische Ereignisse differenziert nach SOC und PT

Allgemein stimmte die Mehrheit aller UE mit solchen Ereignissen überein, die üblicher Weise bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose beobachtet werden.

Bei der Analyse der spezifischen UE jeglichen Schweregrades ergeben sich statistisch relevante Unterschiede ausschließlich zugunsten von Vutrisiran: *System Organ Class* nach MedDRA (SOC) „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (RR [95 %-KI]: 0,230 [0,068; 0,774], p-Wert = 0,0176), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (RR [95 %-KI]: 0,103 [0,030; 0,357], p-Wert = 0,0003) bzw. *Preferred Term* nach MedDRA (PT) „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (RR [95 %-KI]: 0,017 [0,001; 0,278], p-Wert = 0,0044).

Auch für spezifische schwere UE und SUE zeigen sich ausschließlich Vorteile auf Ebene der SOC und PT. Konkret besteht für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowohl auf Ebene der schweren UE (RR [95 %-KI]: 0,246 [0,082; 0,733], p-Wert = 0,0119) als auch der SUE (RR [95 %-KI]: 0,387 [0,160; 0,939], p-Wert = 0,0358) ein statistisch signifikanter Vorteil für Vutrisiran. Außerdem wird ein statistisch signifikanter Vorteil auf Ebene der SUE zugunsten von Vutrisiran für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, den PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ und den PT „Zellulitis an der Infusionsstelle“ festgestellt (jeweils RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459).

Aus diesen spezifischen UE lässt sich insgesamt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten, der den Zusatznutzen von Vutrisiran auf Ebene der Gesamtraten für schwere UE und SUE in seinem Ausmaß unterstreicht.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Auf Ebene der Gesamtraten der UE von speziellem Interesse (UESI) wurden überwiegend keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Vutrisiran und Patisiran beobachtet.

Patienten mit einer hATTR-Amyloidose haben häufig eine kardiale Beteiligung, sodass im Rahmen der UESI kardiale Ereignisse untersucht wurden. Für die *Standardised MedDRA Query* (SMQ) „Herzinsuffizienz“ besteht für Ereignisse jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,301 [0,116; 0,780], p-Wert = 0,0135), und ein solcher Unterschied wird auch für nichtschwere und schwerwiegende Ereignisse innerhalb dieses UESI festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,275 [0,078; 0,978], p-Wert = 0,0461). Für die SMQ „Torsade de Pointes/QT-Verlängerung“ wurde kein Behandlungsunterschied beobachtet, in der Vutrisirangruppe gab es keine bestätigten Torsade de Pointes, und die meisten Ereignisse hatten eine milde oder moderate Ausprägung. Für den *High Level Group Term* (HLGT) „Herzrhythmusstörungen“ ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Nachteil für Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 3,443 [1,108; 10,698], p-Wert = 0,0326), allerdings waren die meisten Ereignisse von milder oder moderater Natur, für schwere und schwerwiegende Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert = 0,9774 bzw. 0,4959). Für die Mehrheit der Patienten mit einer Herzrhythmusstörung in der Vutrisirangruppe wurde darüber hinaus eine kardiale Amyloidose zu Baseline berichtet. Die Art der kardialen Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

inklusive der Herzrhythmusstörungen stimmt dabei mit der Grunderkrankung der Patienten überein, und die Ergebnisse in Bezug auf die Herzrhythmusstörungen können im Gesamtkontext der UE, der schweren UE, der SUE und der UESI als Zufallsbefunde erklärt werden. Insgesamt ergibt sich daher aus den im Rahmen der UESI untersuchten kardialen Ereignissen weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Vutrisiran.

Im Gegensatz zur subkutanen Gabe von Vutrisiran erfolgt die Anwendung von Patisiran als intravenöse Infusion, die zeitintensiv ist und eine regelmäßige Prämedikation erfordert, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (*Infusion-Related Reaction*, IRR) zu minimieren. Im Rahmen einer *post-hoc* definierten Analyse zeigt sich für UE im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden bzw. der Prämedikation ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Vutrisiran (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029), auch auf Ebene der nicht-schweren (RR [95 %-KI]: 0,489 [0,306; 0,783], p-Wert = 0,0029) und schwerwiegenden Ereignisse (RR [95 %-KI]: 0,050 [0,003; 0,947], p-Wert = 0,0459). Im Gesamtkontext der Ergebnisse für die einzelnen Schweregrade und aufgrund der *post-hoc* definierten Analyse wird aus diesen Ergebnissen ein Zusatznutzen abgeleitet, der in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Nichtunterlegenheit von Vutrisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel

Ein sekundäres Studienziel der Studie HELIOS-A war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf die prozentuale Reduktion des Serum-TTR-Spiegels. Die zeitlich gemittelte prozentuale Reduktion der TTR-Talspiegel bis Monat 18 betrug 84,7 % unter Vutrisiran bzw. 80,6 % unter Patisiran. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden in der Vutrisirangruppe unabhängig von Genotyp, vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder Abstammung erzielt. Dabei wurde im Vergleich zu dem *a priori* definierten Kriterium auch der formale Nachweis der Nichtunterlegenheit von Vutrisiran erbracht: Die prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel in der Vutrisirangruppe war bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Referenzarm der Studie mit einem medianen Unterschied von 5,3 % (95 %-KI: 1,2 %; 9,3 %) nicht unterlegen. Die für Vutrisiran zum Einsatz kommende Kombination der Technologien *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC) und N-Acetylgalactosamin (GalNAc) als ESC-GalNAc-Konjugat ermöglicht also ein vergleichbares Ausmaß der TTR-Reduktion trotz der sehr viel selteneren Applikation von Vutrisiran alle drei Monate im Vergleich zur dreiwöchigen Anwendung von Patisiran. Dabei kann Vutrisiran einfach subkutan und ohne die Notwendigkeit einer Prämedikation verabreicht werden, während die Gabe von Patisiran als intravenöse Infusion unter Anwendung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern erfolgen muss.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

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

In der pivotalen Studie HELIOS-A konnte gezeigt werden, dass Vutrisiran hochwirksam bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie ist. Dies zeigt sich nicht nur in den prädefinierten Analysen zur Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran in Bezug auf den Serum-TTR-Spiegel und den Vergleich mit der externen Placebogruppe der Studie APOLLO, sondern darüber hinaus auch in den für dieses Dossier *post-hoc* berechneten Analysen des direkten Wirksamkeitsvergleichs zwischen Vutrisiran und Patisiran. Hier konnte ausnahmslos für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ein mit der zVT Patisiran mindestens vergleichbarer Behandlungseffekt von Vutrisiran festgestellt werden. Für die Veränderung der kardialen Symptomatik anhand des Endpunkts Troponin I zeigt sich darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil, der gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome darstellt und im Ausmaß einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Wirksamkeit von Vutrisiran gegenüber Patisiran begründet.

Darüber hinaus weist Vutrisiran ein gutes Sicherheitsprofil auf. Gegenüber der zVT Patisiran wird hierbei auf Basis der schweren UE und SUE eine für den Patienten therapierelevante Verbesserung unter Vutrisiran erreicht, die sowohl auf Ebene der Gesamtraten als auch auf Ebene spezifischer Ereignisse besteht. Diese für den Patienten bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen bzw. relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen begründet gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vutrisiran. Darüber hinaus konnte auf Basis einer *post-hoc* definierten Analyse gezeigt werden, dass im Vergleich zu Patisiran der Wegfall der Prämedikation unter Vutrisiran zu einer patientenrelevanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vermeidung von UE und damit zu einem in seinem Ausmaß nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Vutrisiran führt.

Insgesamt stellt Vutrisiran (Amvuttra®) also eine hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung des Krankheitsbildes inklusive der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigt Vutrisiran eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit mit Patisiran, dem bisher einzigen Wirkstoff, der zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie führt. Gleichzeitig werden für Vutrisiran dabei aber patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran beobachtet. Darüber hinaus erfolgt die Gabe von Vutrisiran über eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis, und es fallen weder Prämedikationen noch ein aufwändiges Monitoring an. Daher stellt Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich auch in der Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausdrückt.

Bei der der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegenden pivotalen Studie HELIOS-A handelt es sich um eine qualitativ hochwertige RCT der bestmöglichen Evidenzstufe Ib, für die auf Studienebene insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht. Darüber hinaus ergeben sich weder Einschränkungen bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, noch schränken die Subgruppenanalysen die Aussagen für die Gesamtpopulation ein. Daher wird die Aussagesicherheit der Studie HELIOS-A zusammenfassend als hoch bewertet, es besteht insgesamt ein Hinweis für die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vutrisiran.

In der Gesamtschau der klinischen Evidenz auf Basis der Studie HELIOS-A ergibt sich für Vutrisiran (Amvuttra®) im Vergleich zur zVT Patisiran ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

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

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

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

Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten und letztendlich bereits innerhalb von durchschnittlich etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt. Ursächlich sind Mutationen im für TTR codierenden Gen, die Aminosäuresubstitutionen und somit Fehlfaltungen des bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegenden Proteins bedingen. Diese Fehlfaltungen vermindern die Stabilität der TTR-Homotetramere und begünstigen deren Dissoziation in partiell ungefaltete Dimere und Monomere, die letztlich als Amyloidfibrillen in unterschiedlichen Geweben aggregieren. Häufig betroffen sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist. Das klinische Spektrum umfasst dabei neben einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie unter anderem auch gastrointestinale und autonome Symptome, Nephropathien und Sehstörungen. Die Patienten sind durch diese krankheitsbedingte Symptomatik oftmals massiv in ihrer Selbständigkeit und somit in ihrem alltäglichen Leben als auch in ihrem Berufsleben limitiert. Unbehandelt führt die Polyneuropathie zu einer fortschreitenden Einschränkung bis hin zu einem vollständigen Verlust der Mobilität und letztendlich zum Tod der Patienten.

Die Zielpopulation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) umfasst erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Die Behandlung mit Vutrisiran ist dabei unabhängig von dem der Erkrankung zugrundeliegenden Genotyp sowie einer potenziellen Vorbehandlung der Patienten. Die Therapie mit Vutrisiran ist zudem bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose angezeigt, die einen gemischten Phänotyp mit polyneuropathischer Beteiligung aufweisen. Somit ist eine Behandlung mit Vutrisiran trotz der hohen genotypischen und phänotypischen Variabilität für ein weites Spektrum von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose indiziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Da sich die pathogenen Amyloidfibrillen kontinuierlich im gesamten Körper ablagern und so immer weiter fortschreitende und potenziell irreversible Organ- und Gewebeschäden und damit assoziierte körperliche Einschränkungen verursachen, ist eine frühzeitige Diagnose, aber auch eine frühzeitige und gezielte Behandlung der aggressiv progredient verlaufenden hATTR-Amyloidose angezeigt. So ist eine spezifische medikamentöse Therapie essentiell, um die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern. Das dabei entscheidende Behandlungsziel ist die Stabilisierung klinischer Symptome sowie der Stopp der Krankheitsprogression.

Fasst man die vorhandene Evidenz der drei bereits im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Tafamidis (Vyndaqel®), Inotersen (Tegsedi®) und Patisiran (Onpattro®) zusammen, zeigen Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie vor allem unter Tafamidis, aber auch unter Inotersen ein im Durchschnitt stetiges Fortschreiten der Erkrankung. Zudem müssen sich mit Inotersen behandelte Patienten einem regelmäßigen Monitoring ihrer Thrombozyten-, Nieren und Leberwerte unterziehen, und es liegen auch dementsprechende Kontraindikationen für eine Behandlung mit Inotersen vor. Unter Patisiran wiederum können die klinischen Symptome zwar stabilisiert oder sogar umgekehrt und die Krankheitsprogression aufgehalten werden, allerdings ist die Anwendung von Patisiran durch das Risiko von IRR und die daraus resultierende Notwendigkeit einer Prämedikation eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund besteht also bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie insgesamt weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und sichere krankheitsmodifizierende Therapie, die eine mit Patisiran vergleichbare Wirksamkeit zeigt, gleichzeitig aber die Limitationen adressiert, die sich aus der intravenösen Anwendung von Patisiran mit einem dreiwöchigen Dosierungsintervall (q3w) ergeben.

Dieser therapeutische Bedarf kann durch Vutrisiran (Amvuttra®) gedeckt werden. Insgesamt stellt Vutrisiran eine hochwirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich durch eine Stabilisierung oder Verbesserung der polyneuropathischen Symptomatik sowie der Lebensqualität bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline auszeichnet. Dabei zeigt Vutrisiran eine mit Patisiran mindestens vergleichbare Wirksamkeit, weist aber gleichzeitig patientenrelevante Vorteile im Sicherheitsprofil gegenüber Patisiran auf. Darüber hinaus zeichnet sich Vutrisiran durch eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis aus. Vutrisiran ist gut verträglich, und es fallen weder Prämedikationen noch ein aufwändiges Monitoring für die Anwendung von Vutrisiran an. Daher stellt Vutrisiran eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie dar, die sich auch in der Anerkennung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ausdrückt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	ca. 360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 360
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	502.764,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Patisiran	Erwachsene Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	435.430,54 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie des Stadiums 1	Tafamidis ^b	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1	150.077,78 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: AInylam kommt zu einer vom G-BA abweichenden Festlegung bezüglich der zVT und erachtet Tafamidis nicht als eine als zweckmäßig anzusehende Vergleichstherapie für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie des Stadiums 1 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Tafamidis (Vyndaqel[®]) wird daher hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete

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

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

Die Entscheidung, die Behandlung bei den Patienten fortzusetzen, deren Erkrankung zu einer Polyneuropathie des Stadiums 3 fortgeschritten ist, sollte nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der Gesamt-Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > 1 x ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erforderlich. Vutrisiran wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Amvuttra ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Amvuttra muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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. Amvuttra darf nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Bereiche injiziert werden.
- Bei Injektion in die Bauchdecke ist der Bereich um den Bauchnabel zu meiden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Vitamin A-Mangel***

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als zwölf Monate lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Amvuttra bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin A-Spiegels und des Spiegels des thyrostimulierenden Hormons (TSH) 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.

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.

Weitere Informationen

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