

Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-52

Version: 1.0

Stand: 11.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2044

DOI: 10.60584/A25-52

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.04.2025

Interne Projektnummer

A25-52

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-52>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-52>.

Schlagwörter

Eplontersen, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung

Keywords

Eplontersen, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Eplontersen wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eplontersen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eplontersen	I.5
Tabelle 3: Eplontersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eplontersen	I.7
Tabelle 5: Eplontersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTRv-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eplontersen gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen im Vergleich mit Vutrisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eplontersen

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran ^b

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTRv-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.
ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da keine direkt vergleichende RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, sucht der pU nach direkt vergleichenden RCTs ohne Einschränkung auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Er identifiziert die Zulassungsstudie NEURO-TTRansform und stellt basierend auf den Daten dieser Studie einen Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Er nimmt an, dass die vorgelegten Daten zum Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zuließen. Diese Annahme stützt der pU jedoch nicht mit Daten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eplontersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, abzuleiten. Die Vergleichstherapie im vom pU herangezogenen Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Eplontersen mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Eplontersen.

Tabelle 3: Eplontersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTRv-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen im Vergleich mit Vutrisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eplontersen

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTRv-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eplontersen (Stand zum 18.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Eplontersen (letzte Suche am 17.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Eplontersen (letzte Suche am 17.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Eplontersen (letzte Suche am 17.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Eplontersen (letzte Suche am 12.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da keine direkt vergleichende RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, sucht der pU nach direkt vergleichenden RCTs ohne Einschränkung auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Er identifiziert die Zulassungsstudie NEURO-TTRansform [2] und stellt basierend auf den Daten dieser Studie einen Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aus dem vorgelegten Vergleich gegenüber Inotersen zieht der pU Rückschlüsse auf den Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran (siehe nachfolgender Abschnitt).

Vorgelegte Daten des pU

In die Studie Neuro-TTRansform wurden erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 6:1 einer Behandlung mit Eplontersen (N = 144) und Inotersen (N = 24) zugeteilt. Ziel der Studie war ein Vergleich von Eplontersen mit Placebo unter Verwendung einer externen Placebo-Kontrolle aus der Studie NEURO-TTR [3]. Die Studie Neuro-TTR ist eine RCT zum Vergleich von Inotersen mit Placebo im selben Anwendungsgebiet. Der Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen in der Studie Neuro-TTRansform war gemäß Studienprotokoll nicht geplant.

Der pU stellt in seinem Dossier den für die Studie NEURO-TTRansform post hoc durchgeführten Vergleich zwischen Eplontersen und Inotersen dar und leitet daraus einen

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber Inotersen ab. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU basierend auf den Ergebnissen aus dem Vergleich gegenüber Inotersen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran ab. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass Inotersen wie auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Vutrisiran zur Wirkstoffklasse der „Silencer“ gehöre. Er nimmt an, dass die vorgelegten Daten zum Vergleich von Eplontersen gegenüber Inotersen Rückschlüsse auf die Einstufung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran zuließen. Diese Annahme stützt der pU jedoch nicht mit Daten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Bewertung der vom pU vorgelegte Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eplontersen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, abzuleiten. Die Vergleichstherapie im vom pU herangezogenen Vergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Eplontersen mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eplontersen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eplontersen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Eplontersen – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTRv-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis eines Vergleichs von Eplontersen mit Inotersen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. JAMA 2023; 330(15): 1448-1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>.
3. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379(1): 22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Eplontersen

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
eplontersen OR ION-682884 OR ISIS-682884 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
eplontersen* OR ION-682884 OR ION682884 OR (ION 682884) OR ISIS-682884 OR ISIS682884 OR (ISIS 682884)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
eplontersen, ION-682884, ION682884, ISIS-682884, ISIS682884

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahren ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg Eplontersen einmal im Monat.

Patienten, die mit Wainzua behandelt werden, wird eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IU bis 3000 IU Vitamin A pro Tag (jedoch nicht mehr) empfohlen (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach Symptombeginn begonnen werden (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

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 Wainzua versäumt wurde, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich angewendet werden. Die Anwendung soll in monatlichen Abständen ab dem Datum der letzten Dosis wieder aufgenommen werden; eine doppelte Dosis soll nicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² oder einer terminalen Nierenerkrankung nicht untersucht (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften) und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Patienten mit Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Art der Anwendung

Wainzua ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Wainzua ist ein Fertigpen, der nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist.

Die erste vom Patienten oder einer Betreuungsperson angewendete Injektion sollte unter Anleitung von einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen. Patienten und/oder Betreuungspersonen sollen in der subkutanen Anwendung von Wainzua geschult werden.

Der Fertigpen sollte mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank entnommen werden, um vor der Injektion Raumtemperatur zu erreichen. Andere Aufwärmmethoden dürfen nicht angewendet werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Die Lösung sollte farblos bis gelb erscheinen. Nicht verwenden, wenn vor der Anwendung Trübungen, Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden.

Wenn der Patient Wainzua selbst anwendet, soll die Injektion in den Bauch- oder Oberschenkelbereich erfolgen. Wenn eine Betreuungsperson die Injektion anwendet, kann auch die Rückseite des Oberarms dafür genutzt werden.

Wainzua darf nicht in geprellte, empfindliche, gerötete oder verhärtete Haut, in Narben oder geschädigte Haut injiziert werden. Der Bereich um den Bauchnabel herum soll gemieden werden.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ aufgeführt.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Liste der sonstigen Bestandteile genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Mangel

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Wainzua den Vitamin-A(Retinol)-Spiegel im Serum unter den Normalwert senkt (siehe Pharmakodynamische Eigenschaften). Vor Einleitung einer Behandlung mit Wainzua müssen Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und alle okulären Symptome oder Anzeichen, die auf einen Vitamin-A-Mangel hinweisen, untersucht werden.

Patienten, die Wainzua erhalten, sollen eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IU (Frauen) bis 3000 IU (Männer) pro Tag (jedoch nicht mehr) einnehmen, um das potenzielle Risiko von okulären Symptomen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu reduzieren. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, einschließlich verminderter Sehfähigkeit bei Nacht oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder --ulzeration, Hornhautverdickung oder Hornhautperforation.

Während der ersten 60 Tage der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen verbunden sein. Daher muss vor Einleitung der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit). Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sind Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abzusetzen. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum sollten überwacht werden und sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Wainzua abzusetzen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Eplontersen (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften) kann sich auch nach Beendigung der Behandlung ein Vitamin-A-Mangel entwickeln. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, ob die Vitamin-A-Supplementierung während des ersten Trimenons einer ungeplanten Schwangerschaft fortgesetzt oder abgebrochen werden soll. Wenn die Vitamin-A-Supplementierung fortgesetzt wird, sollte die Tagesdosis 3000 IU pro Tag nicht überschreiten, da keine Daten vorliegen, die höhere Dosen unterstützen. Danach sollte wegen des erhöhten Risikos eines Vitamin-A-Mangels im dritten Trimenon die Vitamin-A-Supplementierung mit 2500 IU bis 3000 IU pro Tag im zweiten und dritten Trimenon wieder aufgenommen werden, wenn sich der Vitamin-A-Spiegel im Serum noch nicht wieder normalisiert hat.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiterhin Wainzua erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Eplontersen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass sich durch eine Erhöhung der Vitamin-A-Supplementierung auf über 3000 IU pro Tag während der Schwangerschaft die Retinol-Spiegel im Serum korrigieren lassen. Eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,8-ml-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wainzua reduziert den Plasmaspiegel von Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fötus entscheidend ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung ausreicht, um das Risiko für den Fötus zu verringern (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor Einleitung der Behandlung mit Wainzua ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn eine Frau schwanger werden möchte, sollten Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abgesetzt und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Vitamin-

A-Spiegel im Serum können nach der letzten Behandlungsdosis mehr als 15 Wochen lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eplontersen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen des potenziellen Teratogenitätsrisikos durch unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel sollte Wainzua während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht angewendet werden. Im Falle einer Schwangerschaft sollte eine engmaschige Überwachung des Fötus und des Vitamin-A-Status durchgeführt werden, insbesondere im ersten Trimenon (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eplontersen oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Es liegen keine Informationen bezüglich der Auswirkungen von Eplontersen auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Eplontersen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Eplontersen waren erniedrigtes Vitamin A (97 % der Patienten) und Erbrechen (9 % der Patienten).

Risk-Management-Plan

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Angaben der Fachinformation und des EU-RMP von Eplontersen (Wainzua®) hinausgehen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTRv-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ATTRv-PN	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
CTD	Common Technical Document
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Eplontersen wird demnach angewendet zur Behandlung Erwachsener mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

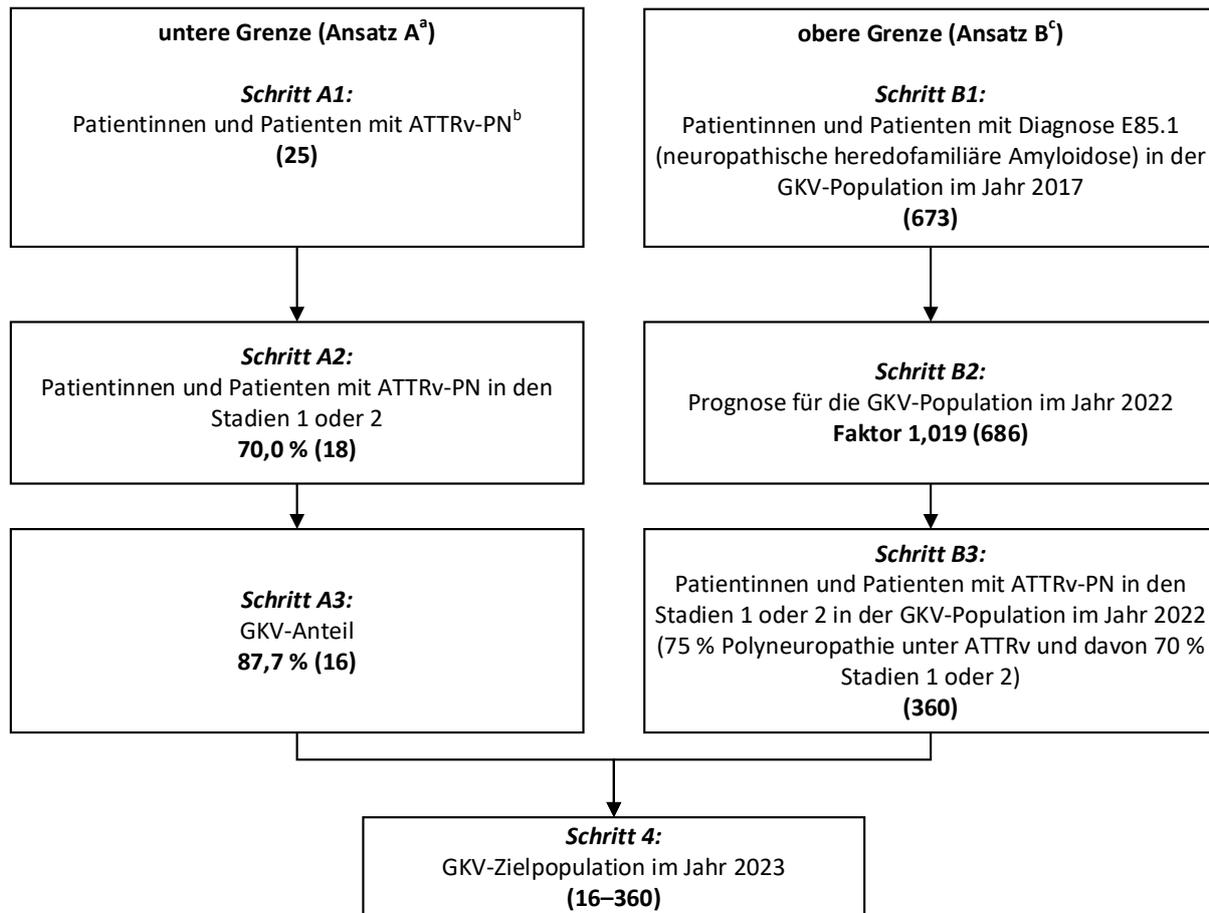
Laut pU besteht aufgrund der Heterogenität und Schwere der Erkrankung ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die beispielsweise in häuslicher Umgebung appliziert werden können. Ziel sei es, weitere Nervenschäden durch die Amyloidose-Ablagerungen zu verhindern und dadurch klinische Symptome (u. a. polyneuropathische Symptomatik und Gehfähigkeit) zu stabilisieren und deren Progression zu verlangsamen oder zu stoppen. Damit soll laut pU ein weitestgehend normaler Alltag der Patientinnen und Patienten ermöglicht werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend separat je Ansatz beschrieben werden:

- Ansatz A: Literaturansatz
- Ansatz B: Routinedatenansatz



a. Literaturansatz

b. Veranschlagung einer Prävalenzrate von 0,03 pro 100 000 Personen, multipliziert mit einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 82 500 000 Personen

c. Routinedatenansatz

ATTRv: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; ATTRv-PN: hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU bildet schließlich aus den beiden Ansätzen A und B eine Spanne. Im Folgenden werden die Ansätze nacheinander beschrieben.

Ansatz A: Literaturansatz

Der pU identifiziert zur Bestimmung der unteren Grenze über eine orientierende Literaturrecherche die laut seiner Aussage niedrigste publizierte Prävalenz für den deutschen Versorgungskontext.

Schritt A1: Patientinnen und Patienten mit ATTRv-PN

In der vom pU herangezogenen Übersichtsarbeit von Waddington-Cruz et al. (2019) [2] wurden 26 Fälle von Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie

in Deutschland angegeben. Hieraus berechnet der pU eine Prävalenzrate von 0,03 pro 100 000 Personen, basierend auf der Annahme einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 82 500 000. Der pU multipliziert diese Prävalenzrate mit der Anzahl von 84 669 326 Personen in Deutschland, die er der Bevölkerungsfortschreibung zum Stand Juni 2024 für das Berichtsjahr 2023 entnimmt [3]. Der pU ermittelt so eine Anzahl von 25 Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie für die untere Grenze.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit ATTRv-PN in den Stadien 1 oder 2

Der pU nutzt eine Studie von Hund et al. (2018) [4] zur Bestimmung eines Anteils von 70 % der Patientinnen und Patienten im Polyneuropathiestadium 1 oder 2. In dieser Studie wurden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit ATTRv-Amyloidose aus Behandlungszentren in Deutschland und Österreich ausgewertet. Er gibt somit als untere Grenze eine Anzahl von 18 Patientinnen und Patienten mit einer ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 an.

Schritt A3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,7 % [3,5] ermittelt der pU für die untere Grenze eine Anzahl von 16 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Ansatz B: Routinedatenansatz

Der pU übernimmt für den Ansatz B Patientenzahlen, die aus dem Dossier zu Patisiran aus dem Jahr 2023 [6] im gleichen Anwendungsgebiet stammen.

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) in der GKV-Population im Jahr 2017

In den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Patisiran aus dem Jahr 2019 wurde mittels einer Routinedatenanalyse des GKV-Spitzenverbandes die Prävalenz der Erkrankung neu abgeschätzt [7].

In der Routinedatenanalyse mit Bezug auf das Jahr 2017 wurde eine Anzahl von 673 Patientinnen und Patienten in der GKV ermittelt, die mindestens eine gesicherte stationäre oder ambulante Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten größtenteils an einer ATTRv-Amyloidose erkrankt sind.

Schritt B2: Prognose für die GKV-Population im Jahr 2022

Die ermittelte Anzahl aus Schritt B1 wurde im Dossier zu Patisiran [6] durch Multiplikation mit einer Verhältniszahl der GKV-Versichertenanzahl aus den Jahren 2022 und 2017 aktualisiert. Das Verhältnis der 73 629 888 gesetzlich Versicherten im Jahr 2022 zu den 72 228 741

gesetzlich Versicherten im Jahr 2017 ergab einen Faktor von ca. 1,019, woraus sich eine Anzahl von 686 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2022 ergab.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit ATTRv-PN in den Stadien 1 oder 2 in der GKV-Population im Jahr 2022

Im Dossier zu Patisiran [6] wurde – wie in Schritt A2 – die Studie von Hund et al. (2018) [4] zur näheren Eingrenzung der Zielpopulation genutzt. Zunächst wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Transthyretin-Mutation und Polyneuropathien auf 75 % geschätzt. Von diesen Patientinnen und Patienten entfielen 70 % auf die Polyneuropathiestadien 1 und 2. Basierend auf diesen Anteilen wurde eine Gesamtzahl von ca. 360 Patientinnen und Patienten mit einer ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 für das Jahr 2022 in der GKV zugrunde gelegt [6].

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Schließlich veranschlagt der pU eine Spanne von 16 (Ansatz A) bis 360 (Ansatz B) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Ansatz A (untere Grenze)

Es ist unklar, wie in der Publikation von Waddington-Cruz et al. (2019) [2] die Anzahl von 26 Fällen zustande kam, da das Vorgehen zur Bestimmung der Fälle in der Quelle nicht ausreichend beschrieben ist. In der Gesamtschau wird insbesondere wegen der Ergebnisse der Routinedatenanalyse davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze (siehe unten) liegt und diese zu bevorzugen ist.

Zu Ansatz B (obere Grenze)

Die Anzahl von ca. 360 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die dem Beschluss zu Patisiran aus dem Jahr 2024 [8] entnommen ist, ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet [9,10]. Hierfür gelten die wesentlichen Gründe aus der Dossierbewertung zu Patisiran [10]:

- inzwischen potenziell höhere Anzahl identifizierter Patientinnen und Patienten
- Unklarheit, inwieweit ATTRv-Amyloidose über einen anderen ICD-10-GM-Code dokumentiert wird
- keine Absicherung in der Analyse über z. B. Vorliegen der Diagnose in mindestens 2 Quartalen

Darüber hinaus besteht Unklarheit darüber, wie hoch der Anteil weiterer Diagnosen ist, die mit dem herangezogenen ICD-10-GM-Code (E85.1) dokumentiert werden. Vor dem

Hintergrund des zugrunde liegenden Datenstandes der Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2017 könnte u. a. aufgrund der neuen Therapieoptionen in den letzten Jahren und der damit verbundenen Bekanntheit im klinischen Alltag die Anzahl der identifizierten Patientinnen und Patienten inzwischen auch höher liegen. Einen Hinweis hierauf gibt beispielsweise eine Studie von Skrahina et al. (2021) [11], welche mittels genetischer Analyse bei Patientinnen und Patienten u. a. mit Polyneuropathie die Anzahl an Personen mit einer Transthyretin-Mutation bestimmt.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

In den letzten beiden Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 [12] und 2024 [8] wurde eine Anzahl von ca. 360 Patientinnen und Patienten mit ATTRv-PN im Stadium 1 oder 2 in der GKV ermittelt. Dies entspricht der oberen Grenze im vorliegenden Dossier. Trotz der Unsicherheiten (siehe „Zu Ansatz B“) wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an dieser oberen Grenze liegt und sie somit bevorzugt wird gegenüber der vom pU zusätzlich herangezogenen unteren Grenze.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU ist eine Aussage über die zukünftige Änderung der Patientenzahlen in den nächsten 5 Jahren nicht möglich. Er begründet dies damit, dass die Änderung vor allem von der Veränderung der Gesamtbevölkerung und der Diagnoseprävalenz abhängig sei. Zu beidem könne er keine Aussagen treffen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Eplontersen	Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	16–360	<p>Für die untere Grenze (Ansatz A) wird in der Gesamtschau insbesondere wegen der Ergebnisse der Routinedatenanalyse (Ansatz B) davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze liegt und diese zu bevorzugen ist.</p> <p>Die obere Grenze (Ansatz B) ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inzwischen potenziell höhere Anzahl identifizierter Patientinnen und Patienten ▪ Unklarheit, inwieweit ATTRv-Amyloidose über einen anderen ICD-10-GM-Code dokumentiert wird ▪ keine Absicherung in der Analyse über z. B. Vorliegen der Diagnose in mindestens 2 Quartalen <p>Darüber hinaus besteht Unklarheit darüber, wie hoch der Anteil weiterer Diagnosen ist, die mit dem herangezogenen ICD-10-GM-Code (E85.1) dokumentiert werden.</p>
<p>a: Angabe des pU</p> <p>ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Vutrisiran

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,13].

Demnach wird Eplontersen 1-mal monatlich [1] und Vutrisiran 1-mal alle 3 Monate verabreicht [13].

Da in den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels [1] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [13] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlung entsprechen den Fachinformationen [1,13].

Demnach beträgt die Gesamtdosis je Behandlung für Eplontersen 45 mg (1 Fertigpen zur subkutanen Anwendung) [1] und für Vutrisiran 25 mg (1 Fertigspritze als subkutane Injektion) [13].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eplontersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,13] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Eplontersen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 361 468,08 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Eplontersen	Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	361 468,08	0	0	361 468,08	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Vutrisiran	Erwachsene mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	300 962,00	0	0	300 962,00	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU ATTRv-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Zudem verweist er auf Kontraindikationen gemäß Fachinformationen [1]. Er geht davon aus, dass Eplontersen im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt den Anteil mit 3,3 % an.

Neben den relevanten Studien (ION-682884-CS1, ION-682884-CS3, ION-682884-CS20, Placebogruppe aus ISIS 420915-CS2) schließt der pU weitere Studien (ION-682884-CS13, ION-682884-CS2, D8450C00005) in seine Berechnung zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V ein. Die Studie ION-682884-CS13 ist nicht zu berücksichtigen, da in dieser Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die an der bereits herangezogenen klinischen Studie ION-682884-CS3 teilgenommen hatten und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden. 1 weitere Studie (ION-682884-CS2) wird im Common Technical Document (CTD) angeführt, aber nicht für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet herangezogen und wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. 1 weitere Studie (D8450C00005) wird nicht berücksichtigt, da sie weder in den CTD-Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 genannt noch im zu bewertenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurde.

Werden die Studien ION-682884-CS13, ION-682884-CS2 und D8450C00005 ausgeschlossen, so beträgt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation Wainzua 45 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2025.
2. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 34. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1000-1>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Altersgruppen. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 in Prozent - Stand Juni 2024 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
4. Hund E, Kristen A, Auer-Grumbach M et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie* 2018; 45(08): 605–616.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte –Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
6. Alynlam Germany. Patisiran (Onpattro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 04.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1021/#dossier>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]) [online]. 2024 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) [online]. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_TrG.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-118>.
11. Skrahina V, Grittner U, Beetz C et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. *Ann Med* 2021; 53(1): 1787–1796. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1988696>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf.
13. Alnylam Netherlands. Fachinformation Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 02.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/>.