

Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The first 14 segments are light blue, the 15th is medium blue, the 16th is dark blue, and the last two are very dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in the first 14 segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-93

Version: 1.0

Stand: 10.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2106

DOI: 10.60584/A25-93

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.07.2025

Interne Projektnummer

A25-93

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-93>

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. Vutrisiran (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-93>.

Schlagwörter

Vutrisiran, Amyloidose, Myokardkrankheiten, Nutzenbewertung, NCT04153149

Keywords

Vutrisiran, Amyloidosis, Cardiomyopathies, Benefit Assessment, NCT04153149

Medizinisch-fachliche Beratung

- Karl Josef Osterziel

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

- Annette Christoph
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Sonja Schiller
- Claudia Selbach

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) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Vutrisiran ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Vutrisiran wird zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie angewendet.

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 Vutrisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.07.2025 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 Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, 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
Osterziel, Karl Josef	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja

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.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.19

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran	I.5
Tabelle 3: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran	I.7
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie HELIOS-B – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Placebo	I.9
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen der Studie HELIOS-B – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Placebo	I.11
Tabelle 7: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-CM	hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin
wtATTR-CM	Wildtyp- Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

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 Vutrisiran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 07.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich mit Tafamidis als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT HELIOS-B identifiziert. Die Studie HELIOS-B ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Vutrisiran mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM eingeschlossen. Die Behandlung mit Vutrisiran erfolgte entsprechend der Fachinformation über einen geplanten Zeitraum von bis zu 36 Monaten. Primärer Endpunkt der Studie ist ein

kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen.

Der pU identifiziert die Studie HELIOS-B im Rahmen der Informationsbeschaffung. Er schätzt die Studie jedoch als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens ein und nennt als Ausschlussgrund eine fehlende Übereinstimmung mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontrollarm der Studie.

Für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis ist die Studie HELIOS-B nicht geeignet. Allerdings erhielt ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Therapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt werden sollte. Die Studie Helios-B enthält somit potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Vutrisiran + Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis. Diese Daten legt der pU im Dossier jedoch nicht vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vutrisiran 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 Vutrisiran.

Tabelle 3: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich mit Tafamidis als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vutrisiran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vutrisiran (Stand zum 07.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Vutrisiran (letzte Suche am 07.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vutrisiran (letzte Suche am 07.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vutrisiran (letzte Suche am 07.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vutrisiran (letzte Suche am 22.07.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT HELIOS-B [2-6] identifiziert. Auch der pU identifiziert die Studie HELIOS-B im Rahmen der Informationsbeschaffung. Er schätzt die Studie jedoch als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens ein und nennt als Ausschlussgrund eine fehlende Übereinstimmung mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontrollarm der Studie. Der pU stellt die Studie HELIOS-B in Modul 4 B des Dossiers lediglich ergänzend dar und zieht diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

In den folgenden Abschnitten werden die Charakteristika der Studie HELIOS-B beschrieben und die Eignung für die Nutzenbewertung diskutiert.

Design der Studie HELIOS-B

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie HELIOS-B.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie HELIOS-B – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HELIOS-B	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–85 Jahre) mit hereditärer ^b oder Wildtyp ^c - Transthyretin-Amyloidose ^d mit Kardiomyopathie ^e ▪ NYHA-Klasse I–III^f ▪ Tafamidis-naiv oder mit bestehender Tafamidis-Behandlung ▪ Karnofsky Performance Status ≥ 60 %	Vutrisiran (N = 326) Placebo (N = 329) mit Tafamidistherapie zu Baseline: Vutrisiran (N = 130) Placebo (N = 129)	Screening: 45 Tage Behandlung: 30 bis 36 Monate ^g Nachbeobachtung: bis zu 18 Monate ^h	87 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Japan, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 11/2019–laufend Datenschnitt primäre Analyse: 08.05.2024	primär: kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität oder wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen ⁱ sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie HELIOS-B – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4. b. definiert durch alle folgenden Kriterien: Dokumentation einer pathogenen TTR-Mutation, die mit einer hereditären ATTR übereinstimmt; Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm; Amyloidablagerungen in kardialem oder nichtkardialen Gewebe oder Technetium (^{99m}Tc)-Szintigraphie mit einer kardialen Aufnahme des Grades 2 oder 3 bei Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS); Dokumentation des TTR-Proteins im Gewebe bei Patientinnen und Patienten mit Anzeichen für eine MGUS c. definiert durch alle folgenden Kriterien: Nachweis des Fehlens einer pathogenen TTR-Mutation; Nachweis einer Herzbeteiligung durch Echokardiographie mit einer interventrikulären Septumwanddicke > 12 mm; Amyloidablagerungen im Herzgewebe mit TTR-Proteinidentifizierung oder ^{99m}Tc-Szintigraphie mit einer kardialen Aufnahme des Grades 2 oder 3 bei Ausschluss einer MGUS; bei Patientinnen und Patienten mit Anzeichen für eine MGUS: Dokumentation von TTR-Protein in Herzgewebe oder Dokumentation von TTR-Protein in nichtkardialen Gewebe sowie Grad 2 oder 3 der kardialen Aufnahme bei ^{99m}Tc-Szintigraphie d. Patientinnen und Patienten mit bekannter Leichtketten-Amyloidose, leptomeningealer Amyloidose vorheriger oder erwarteter Herz-, Leber- oder anderer Organtransplantation waren ausgeschlossen. e. Anamnese einer Herzinsuffizienz mit ≥ 1vorherigen Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz oder klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz die sich durch Anzeichen und Symptome einer Volumenüberlastung oder eines erhöhten intra-kardialen Drucks manifestiert und derzeit eine Behandlung mit einem Diuretikum erfordert. f. Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV bzw. NYHA-Klasse III in Kombination mit ATTR-Amyloidose im Stadium III (definiert als NT-proBNP > 3000 ng/L und eGFR < 45 mL/min) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. g. In der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte die Behandlung über maximal 36 Monate oder 30 Monate nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten, je nachdem was zuerst vorkam. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme die Behandlung mit Vutrisiran in einer offenen Extensionsphase bis zu 2 Jahre lang fortsetzen. h. Die Angabe bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die die Behandlungsphase vorzeitig abgebrochen haben. Patientinnen und Patienten, die die geplante doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen hatten und in der offenen Extensionsphase mit Vutrisiran weiterbehandelt wurden, wurden nach letzter Gabe der Studienmedikation in der Extensionsphase mindestens 90 Tage lang nachbeobachtet. i. definiert als kardiovaskuläre Hospitalisierungen, unbestimmte Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz sowie dringende Arztbesuche (nicht elektive Arztbesuche einschließlich Hausbesuche), bei denen die Herzinsuffizienz der Hauptgrund für den Besuch war und bei denen Diuretika intravenös verabreicht werden mussten ATTR: Transthyretin-Amyloidose; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ^{99m}Tc: Technetium; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen der Studie HELIOS-B – RCT, direkter Vergleich: Vutrisiran vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
HELIOS-B	Vutrisiran 25 mg alle 3 Monate, s. c.	Placebo alle 3 Monate, s. c.
	▪ Dosisanpassungen waren nicht erlaubt ▪ Unterbrechung bei UEs im Zusammenhang mit der Studienbehandlung waren erlaubt	
	Erlaubte Vorbehandlung ▪ Tafamidis Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Behandlung zur Senkung der TTR-Werte (einschließlich Revusiran, Patisiran oder Inotersen) oder Teilnahme an einer Gentherapie-Studie für hATTR ▪ Diflunisal: ≥ 30-tägige Auswaschphase vor der ersten Dosierung der Studienbehandlung ▪ Doxycyclin, Ursodeoxycholsäure oder Tauroursodeoxycholsäure: 30-tägige Auswaschphase vor der ersten Dosierung der Studienbehandlung ▪ Prüfpräparate zur TTR-Stabilisierung: 3-monatige Auswaschphase vor der ersten Dosierung der Studienbehandlung ▪ Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem)	
	Erlaubte Begleitbehandlung ▪ Tafamidis: Fortsetzung der Vorbehandlung^a; bei Patientinnen und Patienten ohne^b Tafamidis-Vorbehandlung war der Beginn einer Behandlung mit Tafamidis während der Studie nur dann erlaubt, wenn Tafamidis in dem jeweiligen Land für die ATTR-CM zugelassen und kommerziell verfügbar war und die Prüferin / der Prüfer nicht schon bei Studienbeginn eine aktive Therapie mit Tafamidis während des Screenings oder der ersten 12 Monate nach Randomisierung plante ▪ erforderlich: Vitamin A täglich ▪ jegliche Begleitbehandlung (einschließlich notwendiger verschreibungspflichtiger oder rezeptfreier Medikamente, pflanzlicher Präparate, Mineralien oder Vitamine) zur Behandlung von Erkrankungen und zum Wohlergehen der Patientin oder des Patienten Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Diflunisal, TTR-senkende Arzneimittel (z. B. Patisiran oder Inotersen) ▪ Ursodeoxycholsäure, Tauroursodeoxycholsäure, Doxycyclin ▪ Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker ▪ klinische Prüfpräparate	
	a. Patientinnen und Patienten, die bereits zu Baseline eine Tafamidis-Therapie erhielten, sollten diese über die gesamte Dauer der Studie fortsetzen, sofern dies nach prüferlicher Einschätzung medizinisch angemessen war. b. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Tafamidis behandelt wurden und mindestens 30 Tage vor dem Screening kein Tafamidis erhalten hatten, galten ebenfalls als Patientinnen und Patienten ohne Tafamidis-Vorbehandlung. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; hATTR: hereditäre ATTR-Amyloidose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Studie HELIOS-B ist eine doppelblinde, derzeit noch laufende RCT zum Vergleich von Vutrisiran mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen, die an einer hereditären (hATTR-CM) oder Wildtyp- Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (wtATTR-CM) litten, nachgewiesen mittels Dokumentation bzw. Fehlen einer pathogenen Mutation im Transthyretin-(TTR-)Gen. In beiden Fällen musste die Diagnose eine durch Echokardiografie nachgewiesene Herzbeteiligung aufweisen. Zusätzlich mussten Amyloidablagerungen in kardialen oder nicht kardialen Gewebe (bei hATTR-CM) bzw. im Herzwert (bei wtATTR-CM) vorliegen. Von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechend New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation IV bzw. NYHA-Klasse III in Kombination mit einem ATTR-Stadium III ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Karnofsky Performance Status $\geq 60\%$ und bei Vorliegen polyneuropathischer Symptome einen Polyneuropathy Disability-Score Wert $\leq II$ aufweisen. Es durfte keine schwere Beeinträchtigung der Nieren bekannt sein und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) musste mindestens 30 mL/min/1,73m^2 betragen.

Insgesamt wurden in der Studie 655 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit 25 mg Vutrisiran (N = 326) oder Placebo (N = 329) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tafamidis-Behandlung zu Baseline (ja vs. nein), ATTR-Krankheitstyp (hATTR-CM vs. wtATTR-CM), sowie NYHA-Klasse (NYHA-Klasse I oder II und Alter < 75 Jahre vs. alle anderen).

Die Behandlung mit Vutrisiran erfolgte entsprechend der Fachinformation [7] über einen geplanten Zeitraum von bis zu 36 Monaten. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme die Behandlung mit Vutrisiran in einer offenen Extensionsphase bis zu 2 Jahre lang fortsetzen. Neben der Behandlung mit der Studienmedikation war, bis auf die in Tabelle 6 genannten Ausnahmen, jegliche Begleitmedikation erlaubt und wurde dokumentiert. Eine patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose war somit in beiden Studienarmen möglich.

Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn zulassungskonform [8] mit kommerziell verfügbarem Tafamidis behandelt wurden, sollten diese Behandlung entsprechend prüfärztlicher Entscheidung nach Möglichkeit über die gesamte Studiendauer fortsetzen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht mit Tafamidis behandelt wurden und für die eine Tafamidis-Therapie weder während der Screeningphase noch in den kommenden 12 Monaten nach Randomisierung geplant war, wurden gemäß Studieneinschlusskriterium als Tafamidis-naive Subpopulation in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf konnte auch diese Patientengruppe nach prüfärztlicher Entscheidung mit einer Tafamidis-Behandlung beginnen, wenn Tafamidis in dem jeweiligen Land für ATTR-CM

zugelassen und kommerziell verfügbar war. Tafamidis war somit nicht Teil der Studienmedikation.

Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen. Zu Letzteren wurden alle kardiovaskulären bzw. unbestimmten Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz gezählt, sowie alle dringenden nicht-elektiven Arztbesuche (einschließlich Hausbesuche), bei denen die Herzinsuffizienz der Hauptgrund für den Besuch war und bei denen Diuretika intravenös verabreicht werden mussten. Dabei wurden mit Ausnahme der Hausbesuche alle wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse kontinuierlich durch ein unabhängiges Clinical Events Committee, welches gegenüber der jeweils zugewiesenen Behandlung mit Studienmedikament verblindet war, adjudiziert, um zu bestimmen, ob das jeweilige Ereignis als kardiovaskulär einzustufen ist. Patientenrelevante weitere Endpunkte sind Gesamtmortalität, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen.

Die Studie Helios-B ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegt mit dem 1. Datenschnitt vom 08.05.2024 (Datenbankschluss 14.06.2024) die präspezifizierte primäre Analyse der Studie vor, die durchgeführt werden sollte, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die doppelblinde Behandlungsphase wie geplant oder vorzeitig beendet hatte. Ein weiterer Datenschnitt ist zum Studienende nach Abschluss der offenen Extensionsphase der Studie geplant.

Vorgehen des pU

Der pU schätzt die von ihm identifizierte Studie HELIOS-B als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein. Er begründet dies damit, dass in der Studie HELIOS-B die zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis nicht als Komparator für einen direkten Vergleich mit Vutrisiran eingesetzt wurde. Er beschreibt zwar, dass in der Studie eine zu Baseline bestehende Tafamidistherapie als Hintergrundtherapie in beiden Behandlungsarmen fortgesetzt werden konnte, jedoch sei das Design der Studie nicht darauf ausgelegt, einen therapeutischen Effekt von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis zu untersuchen. Die Studie sei innerhalb des Stratums, welches Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielt, u. a. nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen. Aus Sicht des pU erlaube ein Behandlungsvergleich innerhalb des Stratums mit Tafamidis als Hintergrundtherapie keine adäquate Beurteilung des therapeutischen Effekts von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis für die vorliegende Nutzenbewertung. Er merkt zurecht an, dass ein Vergleich einer Monotherapie mit Vutrisiran (aus der Teilpopulation ohne Tafamidis Hintergrundbehandlung) gegenüber einer Monotherapie mit Tafamidis (aus der Teilpopulation des Placebo-Arms mit Tafamidis-Hintergrundbehandlung) über beide Strata hinweg erfolgen würde, was nicht mehr einem randomisierten Vergleich entspreche.

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers Ergebnisse des 1. Datenschnitts zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschten Ereignisse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation ohne Tafamidis-Hintergrundbehandlung ergänzend dar. Die Teilpopulation mit Tafamidis-Hintergrundbehandlung stellt der pU hingegen nicht dar. In Modul 4 B führt er zudem keine der in den Studienunterlagen prädefinierten Subgruppenanalysen durch.

Bewertung des Vorgehens des pU

Bei der Studie HELIOS-B handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Vutrisiran gegenüber Placebo zur Behandlung von wtATTR-CM oder hATTR-CM. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Tafamidis festgelegt.

Die Begründung des pU für einen Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung erscheint zunächst nachvollziehbar, da in der Studie HELIOS-B Vutrisiran mit Placebo verglichen wurde. Für die Nutzenbewertung von Vutrisiran als Monotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tafamidis ist die Studie HELIOS-B daher nicht geeignet. Allerdings erhielt ein relevanter Anteil von 40 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Therapie mit Tafamidis, die im weiteren Studienverlauf fortgesetzt werden sollte. Aus diesem Grund enthält die internationale Studie HELIOS-B eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten für den Vergleich einer Vutrisiran Add-on Therapie zu Tafamidis (Vutrisiran + Tafamidis) gegenüber Tafamidis als Monotherapie.

Die Studie Helios-B enthält somit potenziell geeignete Daten für die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Vutrisiran + Tafamidis im Vergleich zu Tafamidis. Diese Daten legt der pU im Dossier jedoch nicht vor. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit bestehender Tafamidis-Hintergrundtherapie bereits im Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutiert und vom pU selbst als korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurde [9]. Die Fachinformation zu Vutrisiran enthält keine Einschränkungen für einen Add-on Einsatz von Vutrisiran bei bestehender Tafamidistherapie und enthält auch Ergebnisse zu Subgruppenanalysen der Teilpopulation mit Tafamidis-Hintergrundtherapie [7]. Der Einsatz als Add-on Therapie wird daher als zulassungskonform eingeschätzt. Auch in den Publikationen zur Studie HELIOS-B [2-4], sowie im European Public Assessment Report [10] liegen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen dieser Teilpopulation vor. Dabei hält auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Analyse der Teilpopulation mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie für relevant.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der Studie HELIOS-B der Teilpopulation mit Tafamidistherapie zu Baseline als relevant für die Bewertung einer Vutrisiran Add-on Therapie zu Tafamidis gegenüber Tafamidis angesehen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran zur Behandlung von Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vutrisiran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tafamidis.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vutrisiran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung ATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024; 392: 33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>.
3. Witteles RM, Garcia-Pavia P, Damy T et al. Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy. JACC 2025; 85(20): 1959-1970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.008>.
4. Sheikh FH, Habib G, Tang WHW et al. Impact of Vutrisiran on Functional Capacity and Quality of Life in Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy. JACC 2025; 85(20): 1943-1955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.454>.
5. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy); Clinical Study Report ALN-TTRSC02-003 CSR 1 [unveröffentlicht]. 2024.
6. Alnylam Pharmaceuticals. HELIOS-B: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy); Statistical Analysis Plan, Study ALN-TTRSC02-003, Amendment 2 [unveröffentlicht]. 2024.
7. Alnylam Pharmaceuticals. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2025 [Zugriff: 10.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Pfizer. Vyndaqel 61 mg Weichkapseln [online]. 02.2023 [Zugriff: 15.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2024-B-109 [unveröffentlicht]. 2024.
10. European Medicines Agency. Amvuttra; assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/amvuttra-h-c-005852-ii-0015-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Vutrisiran

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
Vutrisiran OR ALN-TTRSC02 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
Vutrisiran* OR ALN-TTRSC02 OR ALNTTRSC02 OR (ALN TTRSC02)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Vutrisiran, ALN-TTRSC02, ALNTTRSC02 [Contain any of these terms]

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

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

Versäumte Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Amvuttra ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

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

Dieses Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur zur Einmalanwendung bestimmt.

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

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

- Die subkutane Injektion ist an einer der folgenden Stellen zu verabreichen: Abdomen, Oberschenkel oder Oberarme. Die Injektion in den Oberarm darf nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Pflegeperson verabreicht werden. Amvuttra darf nicht in Narbengewebe oder gerötete, entzündete oder geschwollene Bereiche injiziert werden.*
- Bei Injektion in die Bauchdecke ist der Bereich um den Bauchnabel zu meiden.*

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Mangel

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

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

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

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

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

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

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

Weitere Informationen

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.9
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.11
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.13
II 4 Literatur	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.11

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)
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)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Vutrisiran im vorliegenden Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an wirksamen indikationsspezifischen Behandlungsoptionen. In diesem Zusammenhang soll dem pU zufolge der Krankheitsprogress aufgehalten, die erhöhte Sterblichkeit reduziert, eine weitere Verschlechterung der Lebensqualität aufgehalten und eine weniger belastende sowie seltenere Verabreichung der Medikation erreicht 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 Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt sind. Die Herleitung des pU basiert im Wesentlichen (Schritt 1) auf dem Dossier zu Tafamidis aus dem Jahr 2021 im gleichen Anwendungsgebiet [2].

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM für das Jahr 2021	–	2002–2060
2	Aktualisierung der Patientenzahlen für das Jahr 2024	Steigerungs- faktor 1,0016 ^b	2006–2064
3	GKV-Zielpopulation im Jahr 2024	89,13	1788–1840
a. sofern nicht anders angegeben b. Der Faktor ist der Quotient aus 69 602 098 Erwachsenen im Jahr 2024 und 69 488 809 Erwachsenen im Jahr 2019. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM für das Jahr 2021

Die vom pU ausgewiesene Anzahl von 2002 bis 2060 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in diesem Schritt 1 entnimmt er dem Dossier zu Tafamidis aus dem Jahr 2021 im gleichen Anwendungsgebiet [2]. Im Folgenden wird die Herleitung kurzgefasst beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung dieser Schritte ist der Dossierbewertung zu Tafamidis [3] zu entnehmen.

- *Schritt 1:* Erwachsene in der Analyse von Versichertendaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) unter Berücksichtigung der Jahre 2014 bis 2017 (Anzahl: 3 413 871)
- *Schritt 2a:* Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM im Jahr 2014 (Anzahl: 23)
- *Schritt 2b:* Inzidenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in den Jahren 2015 (Anzahl: 19), 2016 (Anzahl: 12) und 2017 (Anzahl: 14)
- *Schritt 3:* Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands: Prävalenz im Jahr 2014 (Anzahl: 534) und Inzidenz im Jahr 2015 (Anzahl: 442), 2016 (Anzahl: 282) und 2017 (Anzahl: 328)
- *Schritt 4:* Simulation der Prävalenz mithilfe eines Multistate-Modells für das Jahr 2020 unter Annahme einer Sterberate pro Jahr von 20,0 % (Anzahl: 1920). Die Sterberate entspricht der Hazard Rate und wird vom pU dem Placeboarm der Zulassungsstudie ATTR-ACT [2] entnommen.
- *Schritt 5:* Simulation der Prävalenz für das Jahr 2021 unter Annahme einer Sterberate für das Jahr 2021 von 13,0 % (Anzahl [Konfidenzintervall]: 2002 bis 2060). Die reduzierte

Sterberate von 13,0 % wurde durch den pU abgeleitet aus dem Tafamidisarm der ATTR-ACT-Studie [2].

Schritt 2: Aktualisierung der Patientenzahlen für das Jahr 2024

Ergänzend zu den Patientenzahlen basierend auf dem Dossier zu Tafamidis (Schritt 1) verrechnet der pU in Schritt 2 die Anzahl der erwachsenen Personen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland [4] im Jahr 2024 (69 602 098 Einwohnerinnen und Einwohner im Alter ab 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2024) und im Jahr 2019 (69 488 809 Einwohnerinnen und Einwohner im Alter ab 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2019), da die Patientenzahlen aus dem Dossier zu Tafamidis auf den Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2019 beruhen. Daraus leitet er einen Faktor von ca. 1,0016 ab. Diesen multipliziert der pU jeweils mit der Unter- bzw. Obergrenze aus Schritt 1. Der pU ermittelt so eine Anzahl von 2006 bis 2064 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM im Jahr 2024.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation im Jahr 2024

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,13 % [4,5] ermittelt der pU schließlich eine Anzahl von 1788 bis 1840 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM im Jahr 2024 in der GKV.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation legt der pU im Wesentlichen (Schritt 1) die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM im Jahr 2021 basierend auf dem Dossier zu Tafamidis [2] zugrunde. Diese Patientenzahlen waren rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt gelten jedoch die folgenden maßgeblichen Gründe aus der Dossierbewertung zu Tafamidis [3] ebenfalls für die vorliegende Bewertung, sodass auch die nun vom pU für das Jahr 2024 angegebenen Patientenzahlen unsicher sind.

- Im Rahmen der Herleitung wurden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) sowie Codes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) herangezogen, deren Auswahl nicht ausreichend erläutert wurde. Daher besteht Unklarheit über die Aufgreifkriterien in der Routinedatenanalyse. Dies führt zu einer Unsicherheit.
- Es ist unklar, ob sich die herangezogene klinische Studie für die Herleitung der Sterberate als epidemiologische Kennzahl eignet.
- In den Einschlusskriterien für die zugrunde liegende Routinedatenanalyse liegen schließlich keine Angaben dazu vor, inwieweit Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden sind, für die eine Leber- bzw. eine Herztransplantation in Betracht kommt und die somit nicht als Teil der Zielpopulation gesehen werden.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Verfahren zu Acoramidis aus dem Jahr 2025 wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet zuletzt eine Anzahl von ca. 1760 bis 2120 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben [6]. Diese Spanne, die auf dem Beschluss zu Tafamidis aus dem Jahr 2021 [7] und dem Dossier zu Acoramidis aus dem Jahr 2025 [8] basiert, ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet [3,9]. Sie ist jedoch breiter und umfasst vollständig die vom pU angegebene Spanne von 1788 bis 1840 Patientinnen und Patienten. Die Spanne von ca. 1760 bis 2120 Patientinnen und Patienten trägt der bestehenden Unsicherheit somit in höherem Maße Rechnung.

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 kann keine valide quantitative Aussage über die Entwicklung der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren getroffen werden. Er schildert, dass aufgrund vereinfachter und verbesserter Diagnostik sowie der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapieoptionen sich das Bewusstsein für die Erkrankung in den letzten Jahren verbessert habe. Als Folge dieser Entwicklung sei mit einem Anstieg der Diagnoseprävalenz zu rechnen, allerdings sei das Ausmaß der Entwicklung nicht sicher abzuschätzen.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vutrisiran	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ^b	1788–1840	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Wesentlichen auf das Dossier von Tafamidis aus dem Jahr 2021 [2]. Somit gelten die damals angeführten Gründe zur Unsicherheit weiterhin [3].
a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tafamidis

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,10].

Demnach wird Vutrisiran 1-mal alle 3 Monate [1] und Tafamidis 1-mal täglich verabreicht [10].

Da in den Fachinformationen [1,10] 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 entsprechen den Fachinformationen [1,10].

Demnach beträgt die Gesamtdosis je Behandlung für Vutrisiran 25 mg (1 Fertigspritze als subkutane Injektion 1-mal alle 3 Monate) [1] und für Tafamidis 61 mg (1-mal täglich 1 Kapsel) [10].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vutrisiran und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,10] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Der pU ermittelt für Vutrisiran Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 300 962,00 €. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafamidis) sind ebenfalls plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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						
Vutrisiran	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	300 962,00	0	0	300 962,00	Die Angaben des pU sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tafamidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	135 138,33	0	0	135 138,33	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Vutrisiran. Er nennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] und führt aus, dass Vutrisiran regelhaft im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

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

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Alnylam Pharmaceuticals. Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2025 [Zugriff: 10.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Pfizer Pharma. Modul 3 B; Behandlung der Wildtyp- der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-102_tafamidis_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Code 12411-0005 (Stichtag: 31.12.2019, 31.12.2024) [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1727161394975&code=12411#abreadcrumb>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 26. März 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
6. 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) Acoramidis (Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) [online]. 2025 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7438/2025-09-18_AM-RL-XII_Acoramidis_D-1167.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.

8. Bayer Vital. Acoramidis (BEYONTTRA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1198/#dossier>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acoramidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-46>.

10. Pfizer Europe. Vyndaqel 61 mg Weichkapseln. 2011.