



## **(21635) AMVUTTRA, Alnylam Switzerland GmbH**

### **Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2025**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

AMVUTTRA wurde von Swissmedic per 23. Juni 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„AMVUTTRA wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Wirkmechanismus**

(gemäss Fachinformation):

AMVUTTRA enthält Vutrisiran, eine chemisch stabilisierte doppelsträngige Small-Interfering-Ribonukleinsäure (siRNA), die speziell auf Varianten von Transthyretin(TTR)-Boten-RNA (mRNA) und deren Wildtyp abzielt und kovalent an einen Liganden gebunden ist, der drei N-Acetylgalactosamin (Gal-NAC)-Rest enthält, um die Aufnahme der siRNA in die Hepatozyten zu ermöglichen. Durch einen natürlichen Prozess, der als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird, bewirkt Vutrisiran den katalytischen Abbau der TTR-mRNA in der Leber, was zu einer Reduktion der Spiegel von Varianten- und Wildtyp-TTR-Proteinen im Serum führt.

##### **Standard of Care**

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung mit variabler Penetranz, die durch zahlreiche Mutationen im Transthyretin-(TTR-) Gen verursacht wird. Die hATTR-Amyloidose präsentiert sich bei ca. 50 % der Betroffenen mit einer Polyneuropathie („familial amyloid polyneuropathy FAP“), bei 25 % mit einer Kardiomyopathie und ca. 25% mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie.

Ursache der autosomal-dominant vererbten hATTR sind Mutationen in TTR-Gen, meistens in Form von Punktmutationen, von denen bis dato über 130 Mutationen in der Literatur beschrieben wurden. Die weltweit häufigste und vor allem in den endemischen Regionen vorkommende Mutation ist die Substitution von Valin durch Methionin an der Position 30 des Proteins, in der Literatur weit verbreitet als p.Val30Met beschrieben.

Transthyretin (TTR), das in Leber, Plexus choroideus und Retina synthetisiert wird, bildet ein stabiles Tetramer zum Transport von Thyroxin und des Retinol-bindenden Proteins / Vitamin-A-Komplexes. TTR-Mutationen verursachen eine Instabilität des Tetramers, so dass es in Monomere dissoziiert. Die gefalteten Monomere ändern ihre Konfiguration, bilden Oligomere und letztendlich Amyloidfibrillen, die sich im Gewebe ablagern und so dessen Struktur und Funktion beeinträchtigen. Männer sind in der Regel häufiger betroffen. Zusätzlich werden früh und spät beginnende FAPs beschrieben. Die früh

beginnende Form tritt vor dem 50. Lebensjahr, im Mittel um das 33. Lebensjahr auf, während in nicht-endemischen Regionen die spät beginnende Form dominiert.

Die Prognose hängt von der Mutation und dem Alter bei Krankheitsbeginn ab – so ist z. B. die Prognose der spät beginnenden Val30Met-FAP mit einer mittleren Überlebenszeit von 7 Jahren ungünstiger als die der früh beginnenden.

Neben symptomatischen Therapien wurden zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien entwickelt. Die erste dieser Therapien war die Lebertransplantation, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren.

Nachdem die Bildung von Amyloidablagerungen mit der mutationsbedingten Dissoziation des Transthyretin-Tetramers beginnt, wurden Substanzen entwickelt, die dies verhindern sollen.

VYNDAREL (Tafamidis) ist ein TTR-Stabilisator, jedoch nicht für die Behandlung der hATTR mit Polyneuropathie zugelassen. Eine weitere Behandlungsstrategie ist die Reduktion der Bildung des TTR-Proteins auf RNA-Ebene. Derzeit sind 3 Substanzen zur Behandlung der hATTR zugelassen: TEGSEDI (Inotersen), AMVUTTRA (Vutrisiran) und ONPATTRO (Patisiran).

**Studie 1 – Adams et al. – Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial (HELIOS-A), 2023, Amyloid, 30:1, 18-26, DOI: 10.1080/13506129.2022.2091985**

Die Wirksamkeit von AMVUTTRA wurde in einer globalen, randomisierten, offenen klinischen Studie (HELIOS-A) mit Patisiran als Vergleichspräparat (als Referenzpräparat) bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit einer externen Placebo-Gruppe aus einer früheren Patisiran-Studie (APOLLO) verglichen.

Die APOLLO-Studie war die Hauptstudie der Zulassung von ONPATTRO (Patisiran). Die Bewertung der Nichtunterlegenheit der Reduktion des Serum-TTR basiert auf dem Vergleich des Vutrisiran-Arms mit dem studieninternen Patisiran-Arm.

Die Patienten (n=164) wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert, um 25 mg AMVUTTRA (N = 122) subkutan einmal alle 3 Monate oder 0,3 mg/kg Patisiran (N = 42) intravenös einmal alle 3 Wochen zu erhalten. Der Behandlungszeitraum der Studie betrug 18 Monate, wobei zwei Analysen, in Monat 9 und in Monat 18, erfolgten.

Ein- und Ausschlusskriterien:

HELIOS-A schloss Erwachsene im Alter von 18 bis 85 Jahren ein mit einer dokumentierten TTR-Mutation und einer bestätigten Diagnose einer symptomatischen hATTR-Amyloidose mit einem Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130 (einschließlich), Polyneuropathy Disability (PND) Score von  $\leq 3b$  und einem Karnofsky Performance Status (KPS) von  $\geq 60\%$ .

Dieselben wichtigen Einschlusskriterien wurden auch in der APOLLO-Studie verwendet.

Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten, deren Neuropathie möglicherweise zu weit fortgeschritten ist, um die Studie abschließen zu können, von der Studie ausgeschlossen wurden.

Patientendisposition:

Das mediane Alter der Patienten, die AMVUTTRA erhielten, betrug bei Baseline 60 Jahre (Bereich: 26 bis 85 Jahre); 38 % waren  $\geq 65$  Jahre alt, und 65 % der Patienten waren männlich.

Es waren 22 verschiedene TTR-Varianten vertreten: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) und sonstige (18 %). 20 % der Patienten wiesen den V30M-Genotyp mit einem frühen Symptombeginn (Alter < 50 Jahre) auf.

Bei Baseline hatten 69 % der Patienten eine Erkrankung im Stadium 1 (uneingeschränkte Gehfähigkeit; leichte sensorische, motorische und autonome Neuropathie in den unteren Gliedmassen) und 31 % eine Erkrankung im Stadium 2 (auf Hilfe beim Gehen angewiesen; mittelschwere Einschränkung an den unteren und oberen Gliedmassen sowie am Rumpf). Keine Patienten hatten eine Erkrankung vom Grad 3.

61 % der Patienten waren zuvor mit TTR-Tetramer-Stabilisatoren behandelt worden. Laut der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) zur Einteilung der Herzinsuffizienz wiesen 9 % der Patienten Klasse I und 35 % Klasse II auf. 33 % der Patienten erfüllten die vorab definierten Kriterien für eine Beteiligung des Herzens (Dicke der linksventrikulären Wand bei Baseline  $\geq 13$  mm, ohne Hypertonie oder Aortenklappenerkrankung in der Anamnese).

#### Primärer Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des modified Neuro-pathy Impairment Score +7, (mNIS+7) von Baseline bis Monat 18.

Dieser Endpunkt ist eine zusammengesetzte Messgrösse aus motorischer, sensorischer und autonomer Neuropathie inklusive Beurteilungen von motorischer Kraft und Reflexen, quantitativer sensorischer Testung, Nervenleitungs-geschwindigkeit-Test und posturalem Blutdruck. Die Punkteskala reicht von 0 bis 304 Punkten, wobei eine zunehmende Punktezahl eine sich verschlimmernde Einschränkung anzeigt.

Im Monat 9 zeigte die Vutrisiran-Gruppe eine Verbesserung der Neuropathie im Vergleich zum Ausgangswert (mittlere LS-Veränderung von Ausgangswert: -2,24 Punkte), während die Placebo-Gruppe (APOLLO) eine Verschlechterung der Neuropathie zeigte (LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert: +14,76 Punkte). Dies bedeutet eine statistisch signifikante Verbesserung der Neuropathie nach 9 Monaten für die Patienten in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (LS-Mittelwert Unterschied zwischen den Gruppen: -17,00 Punkte,  $P=3,542 \times 10^{-12}$ ).

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Neuropathie bei Patienten in der Vutrisiran-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe wurde auch nach 18 Monaten beobachtet (LS mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen: -28,55 Punkte,  $P=6,505 \times 10^{-20}$ ).

#### Sekundärer Endpunkt:

Die Veränderung des Gesamtscores des Norfolk-Fragebogens zur Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN) von Baseline bis Monat 18 wurde als sekundärer Endpunkt bewertet.

Der Norfolk-Fragebogen QoL-DN (Patientenangaben) beinhaltet Domänen in Bezug auf die kleinfaserige, grossfaserige und autonome Nervenfunktion, Symptome der Polyneuropathie und Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore reicht von -4 bis 136, wobei ein zunehmender Score eine sich verschlechternde Lebensqualität anzeigt.

Andere sekundäre Endpunkte waren Gehgeschwindigkeit (10-Meter-Gehtest), Ernährungszustand (mBMI) und die vom Patienten berichtete Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten zu verrichten und am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Die TTR-Senkung durch Vutrisiran wurde bewertet und deskriptiv zu Patisiran verglichen. Ein formaler non-inferiority-Vergleich mit Patisiran wurde im Monat 18 durchgeführt.

#### Resultate:

Die Behandlung mit AMVUTTRA in der Studie HELIOS-A zeigte statistisch signifikante Verbesserungen bei allen gemessenen Endpunkten (Tabelle 2) von Baseline bis Monat 9 und 18 im Vergleich zur externen Placebo-Gruppe der APOLLO-Studie (alle  $p < 0,0001$ ).

Bei Patienten, die AMVUTTRA erhielten, war im Hinblick auf mNIS+7 und den Norfolk QoL-DN-Gesamtscore in Monat 9 und Monat 18 ein ähnlicher Nutzen relativ zu Placebo zu verzeichnen, und zwar in allen Subgruppen, einschliesslich Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, NIS-Score, V30M-Genotyp-Status, vorherige Anwendung von TTR-Stabilisatoren, Krankheitsstadium und Patienten mit oder ohne vorab definierte Kriterien für eine Beteiligung des Herzens.

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit aus der Studie HE-LIOS-A**

| Endpunkt <sup>a</sup>                   | Baseline, Mittel (SD) |                             | Veränderung gegenüber Baseline in Monat 18, LS-Mittelwert (SEM) |                      | Amvuttra - Placebo <sup>b</sup> Behandlungsunterschied, LS-Mittelwert (95 % KI) | p-Wert     |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                         | Amvuttra N = 122      | Placebo <sup>b</sup> N = 77 | Amvuttra                                                        | Placebo <sup>b</sup> |                                                                                 |            |
| Monat 9                                 |                       |                             |                                                                 |                      |                                                                                 |            |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                     | 60,6 (36,0)           | 74,6 (37,0)                 | -2,2 (1,4)                                                      | 14,8 (2,0)           | -17,0 (-21,8; -12,2)                                                            | p < 0,0001 |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>             | 47,1 (26,3)           | 55,5 (24,3)                 | -3,3 (1,7)                                                      | 12,9 (2,2)           | -16,2 (-21,7; -10,8)                                                            | p < 0,0001 |
| 10-Meter-Geh-test (m/Sek.) <sup>d</sup> | 1,01 (0,39)           | 0,79 (0,32)                 | 0 (0,02)                                                        | -0,13 (0,03)         | 0,13 (0,07; 0,19)                                                               | p < 0,0001 |
| Monat 18                                |                       |                             |                                                                 |                      |                                                                                 |            |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                     | 60,6 (36,0)           | 74,6 (37,0)                 | -0,5 (1,6)                                                      | 28,1 (2,3)           | -28,5 (-34,0; -23,1)                                                            | p < 0,0001 |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>             | 47,1 (26,3)           | 55,5 (24,3)                 | -1,2 (1,8)                                                      | 19,8 (2,6)           | -21,0 (-27,1; -14,9)                                                            | p < 0,0001 |
| 10-Meter-Geh-test (m/Sek.) <sup>d</sup> | 1,01 (0,39)           | 0,79 (0,32)                 | -0,02 (0,03)                                                    | -0,26 (0,04)         | 0,24 (0,15; 0,33)                                                               | p < 0,0001 |
| mBMI <sup>e</sup>                       | 1057,5 (233,8)        | 989,9 (214,2)               | 25,0 (9,5)                                                      | -115,7 (13,4)        | 140,7 (108,4; 172,9)                                                            | p < 0,0001 |
| R-ODS <sup>f</sup>                      | 34,1 (11,0)           | 29,8 (10,8)                 | -1,5 (0,6)                                                      | -9,9 (0,8)           | 8,4 (6,5; 10,4)                                                                 | p < 0,0001 |

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LS mean = least squares mean (Mittelwert der kleinsten Quadrate); mBMI = modifizierter Body-Mass-Index; mNIS = modifizierter Neuropathy Impairment Score (Punktwert für die Einschränkung durch Neuropathie); QoL-DN = Quality of Life - Diabetic Neuropathy (Lebensqualität – diabetische Neuropathie); SD = standard deviation (Standardabweichung); SEM = standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwerts)

<sup>a</sup> Alle in Monat 9 ermittelten Endpunkte wurden anhand der Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit einer Methode zur multiplen Imputation (MI) analysiert; alle in Monat 18 ermittelten Endpunkte wurden anhand des gemischten Modells für Messwiederholungen (mixed effect model repeated measures, MMRM) analysiert.

<sup>b</sup> Externe Placebogruppe aus der randomisierten kontrollierten Studie APOLLO

<sup>c</sup> Eine niedrigere Zahl zeigt eine geringere Einschränkung/geringere Symptome an.

<sup>d</sup> Eine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

<sup>e</sup> mBMI: Body-Mass-Index (BMI; kg/m<sup>2</sup>) multipliziert mit Serumalbumin (g/l); eine höhere Zahl zeigt einen besseren Ernährungszustand an.

<sup>f</sup> Eine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

Das N-terminale Pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) ist ein prognostischer Biomarker für kardiale Dysfunktion. Die NT-proBNP-Werte (geometrisches Mittel) betrugen bei Baseline bei mit AMVUTTRA oder Placebo behandelten Patienten 273 ng/l bzw. 531 ng/l. In Monat 18 war das geometrische Mittel der NT-proBNP-Konzentrationen bei AMVUTTRA-Patienten um 6 % gesunken, während bei Placebo-Patienten ein Anstieg von 96 % zu verzeichnen war. Trotz der beobachteten Werte für NT-proBNP und der Dicke der linksventrikularen Wand muss ein klinischer Nutzen in Bezug auf Kardiomyopathie noch bestätigt werden.

#### Serum-TTR Vutrisiran – Patisiran

(explorativer Endpunkt bis Monat 9 und sekundärer Endpunkt bis Monat 18)

Die TTR-Reduktion in Monat 9 war mit Vutrisiran ähnlich oder sogar etwas stärker als mit Patisiran und lag in der Größenordnung von 78-82%, was als sehr hohe TTR-Senkung gilt. Im Monat 18 wurde die Senkung der TTR-Serumspiegel mit Vutrisiran (84,67%) als formal nicht unterlegen gegenüber der Patisiran-Gruppe eingestuft [Mediane Differenz (95% CI) 5,28 (1,17, 9,25): Nicht-Unterlegenheit bestätigt, wenn 95% unterer CI > -10%]. (EMA EPAR)

**Table 29 (from Table 2 of Response to Day 120): Serum TTR (mg/L): Percent Reduction From Baseline Through Month 18 Hodges-Lehmann Analysis (TTR PP Population)**

| Visit      | Actual/<br>Change                 | Statistic                                          | HELIOS-A            |                  |
|------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|------------------|
|            |                                   |                                                    | Vutrisiran (N=120)  | Patisiran (N=40) |
| Baseline   | Actual                            | n                                                  | 120                 | 40               |
|            |                                   | Mean (SD)                                          | 206.77 (61.23)      | 209.49 (65.43)   |
|            |                                   | SE                                                 | 5.59                | 10.35            |
|            |                                   | Median                                             | 203.49              | 207.53           |
|            |                                   | Min, Max                                           | 58.4, 343.2         | 71.0, 353.2      |
| Month 6-18 | Actual                            | n                                                  | 120                 | 40               |
|            |                                   | Mean (SD)                                          | 39.37 (41.84)       | 43.40 (28.42)    |
|            |                                   | SE                                                 | 3.82                | 4.49             |
|            |                                   | Median                                             | 23.62               | 36.63            |
|            |                                   | Min, Max                                           | 3.0, 224.5          | 5.2, 132.7       |
|            | % Change from baseline            | n                                                  | 120                 | 40               |
|            |                                   | Mean (SD)                                          | -80.99 (20.96)      | -78.56 (13.63)   |
|            |                                   | SE                                                 | 1.91                | 2.16             |
|            |                                   | Median                                             | -86.19              | -81.39           |
|            |                                   | Min, Max                                           | -98.3, 55.1         | -97.2, -27.6     |
|            | Percent Reduction Model Estimates | Pseudomedian (vutrisiran – patisiran) <sup>a</sup> | <b>84.67</b>        | <b>80.60</b>     |
|            |                                   | Median Difference <sup>b</sup>                     | <b>5.28</b>         | -                |
|            |                                   | 95% CI                                             | <b>(1.17, 9.25)</b> | -                |
|            |                                   | Noninferiority (95% lower CI > -10%)               | <b>Yes</b>          | -                |

Abbreviations: CI=confidence interval; CSR=Clinical Study Report; max=maximum; min=minimum; PP=per-protocol; SAP=Statistical Analysis Plan; SD=standard deviation; SE=standard error;

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Fachinformation:

Während des 18-monatigen Behandlungszeitraums der Studie HELIOS-A waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit AMVUTTRA behandelten Patienten gemeldet wurden, Schmerzen in einer Extremität (15 %) und Arthralgie (11 %).

### Studie:

Bei 97.5% der Patienten in der Vutrisiran-Gruppe traten unerwünschte Nebenwirkungen auf, wovon 26.2% schwerwiegende und 15.6% schwere Nebenwirkungen waren. Es ereigneten sich 2 Todesfälle in der Vutrisiran-Gruppe (1.6%), welche beide als nicht-wirkstoffbedingt angesehen wurden (CO-VID-19, Herzerkrankung).

Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (>10%) die bei mit Vutrisiran behandelten Patienten auftraten, gehörten Stürze, Schmerzen in den Extremitäten, Durchfall, periphere Ödeme, Harnwegsinfektionen, Arthralgie und Schwindel. In der Sicherheitspopulation gab es keine kardialen AEs im Zusammenhang mit Vutrisiran.

## Medizinische Leitlinien

### Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management

Alcantara, et. al (2022); Canadian Journal of Neurological Sciences, 49(1), 7-18.

doi:10.1017/cjn.2021.34 schreibt:

### Liver Transplant

This historical therapy is no longer considered to be the first-line treatment for hATTR PN. Given the predominant hepatic expression of TTR, liver transplant has been used in the past to replace abnormal hATTR secretion with a donor's wtATTR.

Given significant limitations, liver transplant is no longer considered a first-line therapy for hATTR PN. Some of those limitations include organ availability, high costs, requirement for lifelong immunosuppression, surgical morbidity, and the fact that it usually does not completely prevent amyloid deposition.

#### TTR Stabilizers

Directly targeting the important step of TTR tetramer destabilization into amyloidogenic monomers has led the way to the development and analysis of TTR tetramer stabilizers. The two best studied TTR stabilizers are **Tafamidis** and **Diflunisal**, both of which bind to the thyroxine binding site of TTR.

#### RNA-Targeted Therapies (Current Treatment of Choice)

A broader understanding of the field of RNA processing has permitted the exploitation of various mechanisms of pre-mRNA processing and thus the means by which targeted synthetic oligonucleotides could be developed to inhibit TTR production at the RNA level.

Two of these novel agents (**inotersen** and **patisiran**) are currently recommended as the **treatments of choice** for hATTR PN.

#### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Es liegt eine direktvergleichende Studie zu Patisiran vor (HELIOS-A), in welcher deskriptiv der Vergleich zwischen Vutrisiran und Patisiran bewertet wurde und non-inferiority von Vutrisiran gegen Patisiran gezeigt werden konnte.

Weitere Head-to-Head-Studien mit Vutrisiran liegen dem BAG nicht vor.

Dem BAG liegt keine Studienlage zur sequenziellen oder gleichzeitigen Behandlung von AMVUTTRA (Vutrisiran) mit ONPATTRO (Patisiran) und/oder TEGSEDI (Inotersen) vor.

#### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Der Nutzen wurde gemäss EMA anhand von zwei validierten und klinisch relevanten Endpunkten (mNIS7+ und Norfolk QOL-DN) gemessen und nachgewiesen. Die sekundären und explorativen Endpunkte sowie eine Reihe von Sensitivitätsanalysen stützten das positive Ergebnis für Vutrisiran. Formelle non-inferiority gegenüber Patisiran konnte gezeigt werden.

Aussagekräftige Langzeitdaten sind limitiert und die HELIOS-A Studie lässt keine Aussagen zu, ob Vutrisiran das Gesamtüberleben positiv beeinflussen kann.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Eine Fertigspritze enthält 25 mg Vutrisiran (als Vutrisiran-Natrium) in 0,5 mL Lösung. Mit der empfohlenen Dosis von 25 mg verabreicht als subkutane Injektion einmal alle 3 Monate benötigt ein Patient 1 Fertigspritze pro Anwendung.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **EMA**

A large reduction in TTR and large, statistically significant and clinically meaningful differences in the change from baseline at Month 18 using clinically appropriate tools evaluating the improvement in neuropathy have been observed with vutrisiran in an open-label study (HELIOS-A) compared to an external placebo group from the clinical program of patisiran (APOLLO). In addition, reduction in TTR levels was found to be non-inferior to patisiran used at the approved dosing regimen.

These results are considered confirmatory for the efficacy of vutrisiran in patients with hATTR with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.

The safety profile of vutrisiran as derived from the presented safety data is considered acceptable and manageable with appropriate labelling in the product information.

Regarding cardiomyopathy, vutrisiran treatment led to favourable trends for NT-proBNP and exploratory pre-specified echocardiographic parameters (such as LV wall thickness, LV mass, and increases in end diastolic volume and cardiac output) when compared to placebo (from APOLLO). Despite methodological limitations, including cross-study comparison and higher baseline NT-proBNP values in APOLLO compared to HELIOS-A, the magnitude of effect on these biomarkers/PD parameters appears similar for vutrisiran and patisiran. However, a clinically relevant cardiac benefit still needs to be confirmed.

## FDA

The results of the 18-month external placebo-controlled multinational study of vutrisiran in adults with hATTR-PN provide reliable, clinically meaningful, and statistically strong evidence that vutrisiran is effective for the treatment of polyneuropathy in the subjects.

Confirmatory evidence is provided by data that provide strong mechanistic support (i.e., reduction in serum TTR) and scientific knowledge about the effectiveness of another drug in the same pharmacological class (i.e., patisiran for the treatment of hATTR-PN).

The safety profile of vutrisiran is acceptable to support an approval.

## Beurteilung ausländischer Institute

### IQWiG (6.4.23)

*In der Gesamtschau zeigen sich für Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran positive Effekte in den Endpunkten zu SUEs (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) und schweren UEs (Schwere unerwünschte Ereignisse).*

**Tabelle 3: Vutrisiran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                          | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder <b>Patisiran<sup>c</sup></b> | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <sup>d</sup> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. 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 hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>d. In die Studie HELIOS-A wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem KPS <math>\geq 60</math> % und einer NYHA Klassifikation <math>\leq</math> II eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS <math>&lt; 60</math> oder einer NYHA Klassifikation <math>&gt; II</math> übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS: Karnofsky Performance Status; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                      |                                                           |

### G-BA (6.4.23)

*Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2:*

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*– Tafamidis (nur bei hATTR-PN Stadium 1) oder Patisiran*

*Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vutrisiran gegenüber Patisiran:*

*Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*

### NICE (published 15.2.23)

*Vutrisiran is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis in adults with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.*

*Hereditary transthyretin-related amyloidosis is usually treated with patisiran, which is already recommended in NICE's highly specialised technologies guidance on patisiran. Vutrisiran works in a similar way, but it is given as an injection under the skin instead of into a vein.*

*Evidence from a clinical trial and an indirect comparison shows that vutrisiran works as well as patisiran*

HAS (9.1.23)

*Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréline (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.*

*Dans une étude ouverte, la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) est un traitement de seconde intention, après la spécialité ONPATTRO (patisiran) qui reste le traitement de 1ère intention, pour la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.*

*En l'absence d'étude clinique comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, AMVUTTRA (vutrisiran) ne peut être hiérarchisé versus ces molécules.*

*Compte tenu :*

*de la démonstration de la supériorité du vutrisiran versus un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO (étude pivot du patisiran) en termes d'amélioration du score mNIS+7, ainsi que sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dans une étude de phase III, HELIOS-A, réalisée en ouvert (..)*

*de la démonstration de la non-infériorité du vutrisiran versus patisiran, uniquement sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé biologique, dans l'étude ouverte de phase III HELIOS-A, ne permettant pas de valoriser le vutrisiran par rapport au patisiran,*

*La Commission considère que la spécialité AMVUTTRA (vutrisiran) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) versus ONPATTRO (patisiran)*

SMC (11.09.23)

*vutrisiran (AMVUTTRA®) is accepted for use within NHS Scotland. For the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.*

TLV, Übersetzt (01.11.23)

*Unter Berücksichtigung des Inhalts der Nebenvereinbarung ist die Gesamteinschätzung von TLV, dass die Kosten für die Behandlung mit AMVUTTRA im Verhältnis zum Nutzen bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 (funktionelle Beeinträchtigung der peripheren Nerven), die sich trotz Behandlung mit einem Transthyretin-Stabilisator verschlechtert hat, angemessen sind.*

NCPE, Australien, Kanada und EuNetHTA: keine Bewertung vorliegend

**Expertengutachten**

Die Zulassungsinhaberin hat kein Expertengutachten vorgelegt.

**Medizinischer Bedarf**

Derzeit gibt es vier von der Europäischen Kommission zugelassene Therapien für die Behandlung der hATTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Polyneuropathie: ONPATTRO (Patisiran), AMVUTTRA (Vutrisiran), TEGSEDI (Inotersen) und VYNDAQEL (Tafamidis).

Patisiran, Vutrisiran und Inotersen wirken durch gezielte Beeinflussung der Produktion der TTR-Synthese in der Leber, indem sie auf die Boten-RNA (mRNA) einwirken: Patisiran und Vutrisiran durch Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi); und Inotersen durch RNase H-vermittelte Spaltung. Tafamidis wirkt durch Bindung an die Thyroxin-Bindungsstelle auf TTR, um dessen Dissoziation in fehlgefaltete amyloidogenen Monomeren zu reduzieren. VYNDAQEL (Tafamidis) ist in der Schweiz weder für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen noch vergütet.



Trotz der verschiedenen verfügbaren Behandlungen gibt es Patienten, die einige der oben genannten Produkte nicht vertragen oder unerwünschte Wirkungen gezeigt haben. Es besteht nach wie vor ein Bedarf an verbesserten Therapien, die an der zugrunde liegenden Physiologie der Krankheit ansetzen (keine Stabilisatoren), eine hohe Wirksamkeit bei der Verbesserung der Neuropathie aufweisen und das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder aufhalten.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet die angebotene Packung und Dosisstärke als zweckmässig. Der Platz der Therapie in Bezug auf ONPATTRO und TEGSEDI ist unbekannt.

Es ist entweder AMVUTTRA (Vutrisiran), ONPATTRO (Patisiran) oder TEGSEDI (Inotersen) zu vergüten, aber nicht zusammen oder in Sequenz.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

|                                                                                                                                                | FAP           | PP             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| Injektionslösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer 29-G-Nadel aus Edelstahl und einem Nadelschutz, 25 mg, 1 Fertigspritze à 0.5 ml | Fr. 98'740.37 | Fr. 101'553.85 |

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Januar 2027

*„Zur Monotherapie von symptomatischen hATTR-Patienten (PND Score  $\geq 1$  und  $\leq 11b$  oder FAP  $>0$  und  $\leq 2$ ) mit vererbter, pathogener TTR-Mutation (hATTR Amyloidose) und primär polyneuropathischer Manifestation (Polyneuropathie Stadien 1 und 2, NIS zwischen 5 und 130) mit bestätigtem Krankheitsbeginn. Es sind obligat anderweitige Ursachen für eine periphere Neuropathie wie ein Diabetes mellitus oder Vitamin-B12-Mangel abzuklären. Wenn solche vorliegen, muss nachgewiesen werden, dass es trotz adäquater Behandlung der anderweitigen Polyneuropathie-Ursachen zu einer weiteren Progression der Polyneuropathie gekommen ist.“*

#### Vor Therapiebeginn:

*Bevor die Therapie in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) eingeleitet werden kann, ist der Patient über die Vergütungskriterien (inkl. Therapieabbruchkriterien) schriftlich aufzuklären.*

*Vor Therapiebeginn muss durch ein Referenzzentrum für Amyloidose eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. Eine Kostengutsprache kann vom Krankenversicherer nur erteilt werden, wenn der/die behandelnde Neurologe/Neurologin (bei erstmaligem Gesuch um Kostenübernahme: Neurologe/Neurologin eines Referenzzentrums, bei nachfolgenden Gesuchen um weiterführende Kostenübernahme: Neurologe/Neurologin eines neuromuskulären Zentrums in Kooperation mit einem Referenzzentrum bzw. Neurologe/Neurologin eines Referenzzentrums) während der Therapie die vergütungsrelevanten Daten im bestehenden Register des Referenzzentrums kontinuierlich erfasst bzw. erfassen lässt und die Erfassung gegenüber dem Vertrauensarzt im Rahmen des Gesuches um Kostenübernahme bestätigt. Auf Anfrage müssen die Daten, gestützt auf welche über eine Therapiefortführung oder einen Therapieabbruch entschieden werden muss, dem Vertrauensarzt zugestellt werden. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten in das bestehende Register gibt, muss dies ausgewiesen werden.*

Der Behandlungsbeginn hat in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) zu erfolgen.

Die Therapie der symptomatischen hATTR-Patienten mit Karnofsky Performance Status  $\geq 60\%$  mit primär polyneuropathischer Manifestation kann begonnen werden, wenn der NIS  $\geq 5$  und der PND Score zwischen  $\geq I$  und  $\leq IIIb$  liegt und der Patient nicht an einer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV leidet und eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren hat.

#### **Therapiefortführung:**

Die Fortführung der Therapie kann auch in einem Neuromuskulären Zentrum erfolgen, das sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Zusätzlich kann die Fortführung der Therapie durch geschultes Gesundheitspersonal mit Erfahrung in subkutanen Verabreichungen, welches mit dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk und mit einem der Referenzzentren kooperiert, erfolgen.

Bei Durchführung einer Heimanwendung durch einen spezifischen Anbieter, werden die Kosten im Zusammenhang mit der Verabreichung von AMVUTTRA bei Heimanwendung von Alnylam Switzerland GmbH übernommen. Alnylam Switzerland GmbH informiert die Referenzzentren für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) über den betreffenden Anbieter bei Heimanwendung und die Kostenübernahme seitens Alnylam Switzerland GmbH.

Es sollten mindestens jährliche Evaluationen in einem Referenzzentrum erfolgen.

Patienten, bei denen die Fortführung der Therapie ausserhalb eines Neuromuskulären Zentrums erfolgt, haben 4 mal jährlich einen Kontrolltermin wahrzunehmen in einem Neuromuskulären Zentrum, das sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Diese Kontrolltermine sind durch die Zentren nachweislich zu dokumentieren.

Die Therapie kann fortgeführt werden, wenn nach 1 Jahr ein Ansprechen festgestellt werden konnte und folgende Kriterien erfüllt sind:

- NIS-Zunahme  $\leq 10$  Punkte
- Keine Zunahme im PND Score.

Bei Langzeitbehandlung kann die Therapie mit AMVUTTRA fortgeführt werden unter der Bedingung, dass die NIS-Zunahme  $\leq 10$  Punkte pro Jahr beträgt und der PND Score nicht mehr als eine Stufe (eine Zunahme von PND IIIa zu PND IIIb entspricht einer Stufe) innerhalb von 12 Monaten angestiegen ist.

Ab Erreichen eines PND Score IV wird die Therapie mit AMVUTTRA nicht mehr vergütet.

Alle 6 Monate ist die Krankheitsaktivität und der Therapieeffekt in einem Referenzzentrum oder einem neuromuskulären Zentrum zu evaluieren.

#### **Therapieabbruch**

Die Therapie wird nicht mehr vergütet, wenn

- eine Progression unter Therapie mit AMVUTTRA auftritt, die mit einer NIS-Zunahme von  $> 10$  Punkten und einer Zunahme im PND Score sowie einer Verschlechterung in mindestens 2 der folgenden Parameter innerhalb von 12 Monaten einhergeht:
  - Composite Score ENMG  $> 50\%$  Abnahme pro Jahr der Amplitude im Vergleich zu Baseline (Composite Score motor + sensory), ESC (Sum Score Füsse und Hände)  $> 25\%$  Abnahme
  - 6-Minuten-Gehtest (klinisch relevante Verringerung der Gehdistanz)
  - Unbeabsichtigter Gewichtsverlust
  - Zunahme der gastrointestinalen Beschwerden (z.B. von Konstipation / Diarrhoe  $< 2x/Woche$  auf Konstipation / Diarrhoe  $> 3x/Woche$  oder von Konstipation / Diarrhoe  $> 2x/Woche$  auf Konstipation / Diarrhoe jeden Tag) nach Ausschluss anderer Ursachen

- Harnwegsprobleme (Zunahme von Harnverhalt bis permanente Harninkontinenz) nach Ausschluss anderer Ursachen
- Klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (z.B. anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens)
- der Patient eine Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie entwickelt.

*hATTR-Patienten mit primär kardiomyopathischer Manifestation und Patienten mit Wildtyp Form (ohne Mutation im TTR-Gen) sind von der Vergütung einer Therapie mit AMVUTTRA ausgeschlossen.*

*Falls eine Therapie mit AMVUTTRA oder mit einem anderen Oligonukleotid oder siRNA infolge unzureichender Wirksamkeit (siehe obengenannte Therapieabbruchkriterien) abgebrochen werden musste, werden sämtliche weitere Behandlungsversuche mit AMVUTTRA oder mit einem anderen Oligonukleotid oder siRNA nicht mehr erstattet.*

*Die Zulassungsinhaberin Alnylam Switzerland GmbH erstattet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung AMVUTTRA einen festgelegten Betrag des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer den entsprechenden Betrag bekannt, der bezogen auf den Fabrikabgabepreis pro Fertigspritze zurückerstattet wird. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“*

- mit folgenden Auflagen:
  - Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Alnylam Switzerland GmbH den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung AMVUTTRA, der von der Zulassungsinhaberin zurückerstattet wird, bekannt geben.
  - Die Alnylam Switzerland GmbH verpflichtet sich, dem BAG die parteiöffentlichen Evaluationsberichte zu AMVUTTRA sobald verfügbar an [eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch](mailto:eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) zuzustellen.
  - Die Aufnahme in die SL erfolgt befristet bis zum 31. Januar 2027. Die Alnylam Switzerland GmbH reicht dem BAG spätestens bis am 31. August 2026, ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen des Arzneimittels zur Aufnahme in die SL erneut beurteilen kann. Ohne rechtzeitige Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird AMVUTTRA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2027.**