



## (21874) WAINZUA, AstraZeneca AG

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

#### 1 Zulassung Swissmedic

WAINZUA wurde von Swissmedic per 14. Februar 2025 mit folgender Indikation zugelassen:

*„WAINZUA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 im Zusammenhang mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (ATTRv).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

##### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

*Eplontersen ist ein GalNAc-konjugiertes 2'-O-2-Methoxyethyl-(2'-MOE-)modifiziertes chimäres Gapmer-Antisense-Oligonukleotid (ASO) mit einem gemischten Grundgerüst aus Phosphorothioat-(PS-) und Phosphatdiester-(PO-)Internukleotidbindungen. Das GalNAc-Konjugat ermöglicht die zielgerichtete Einschleusung des ASO in Hepatozyten. Die selektive Bindung von Eplontersen an die TTR-Messenger-RNA (mRNA) in den Hepatozyten führt zum Abbau sowohl von mutierter als auch von (normaler) Wildtyp-TTR-mRNA. Dies verhindert die Synthese des TTR-Proteins in der Leber; die Folge ist eine signifikante Reduktion der Mengen von mutiertem und Wildtyp-TTR-Protein, die von der Leber in den Kreislauf sezerniert werden.*

*TTR ist ein Trägerprotein des retinolbindenden Proteins 4 (RBP4), des Hauptträgers von Vitamin A (Retinol). Deshalb ist zu erwarten, dass eine Reduktion von Plasma-TTR zu einer Senkung der Plasma-Retinolspiegel unter die Untergrenze des Normalbereichs führt.*

Wirkstoffsynonyme: Eplontersen, ION-682884, IONIS-TTR-LRx, AKCEA-TTR-LRx

##### Krankheitsbild<sup>2,3</sup>

Die hereditäre amyloidogene Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene (ca. 10'000 Personen weltweit), 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 (früher familial amyloid polyneuropathy [FAP], heute hATTR-Polyneuropathie [hATTR-PN]), bei 25 % mit einer Kardiomyopathie (hATTR-CM) 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 Mutation in der Literatur beschrieben wurden. Die

<sup>1</sup> Vorläufige Fachinformation für Wainzua (Stand 26.06.2024).

<sup>2</sup> Živković, Sasha A. et al. *Update on Amyloid Polyneuropathy and Treatment*. Current Treatment Options in Neurology 2024.

<sup>3</sup> Condoluci, Adalgisa et al. *Management of transthyretin amyloidosis*. Swiss Medical Weekly 2021.

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 hATTR-PN 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 Erkrankung wird in folgende Stadien eingeteilt:

*Tabelle 1: Stadieneinteilung der hereditären Transthyretin-Amyloidose nach den familial amyloid polyneuropathy (FAP) und polyneuropathy disability (PND)-Scales (aus Živković, Sasha A. et al. 2024)*

| Symptoms                                                     | FAP (Coutinho) | PND                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asymptomatic                                                 | Stage 0        | -                                                                                                                             |
| Mild symptoms, normal ambulation                             | Stage I        | I. Sensory disturbances in extremity, preserved walking ability<br>II. Walking difficulties, does not require a walking stick |
| Moderate symptoms, ambulatory but requires assistance        | Stage II       | IIIa. One stick/crutch required for walking<br>IIIb. Two sticks/crutches required for walking                                 |
| Severe, bedridden/wheelchair-bound with generalized weakness | Stage III      | IV. Patient confined to bed/wheelchair                                                                                        |

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.

**Standard of Care**

Neben symptomatischen Therapien werden einige krankheitsmodifizierende Therapien wie die Lebertransplantation eingesetzt, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren. Ebenfalls werden folgende Arzneimittel eingesetzt:

VYNDAQEL (Tafamidis) ist ein TTR-Stabilisator, jedoch nicht für die Behandlung der hTTR-CM zugelassen. TEGSEDI (Inotersen), AMVUTTRA (Vutrisiran) und ONPATTRO (Patisiran) reduzieren die Bildung des TTR-Proteins auf RNA-Ebene. TEGSEDI ist seit August 2024 jedoch nicht mehr zugelassen.

**Studienlage**

Eingereicht wurde die abgeschlossene Phase III-Studie NEURO-TTRansform (NCT04136184). Diese Studie wurde in die aktuell noch laufende Langzeitstudie (LTE) NCT05071300 erweitert, wobei deren Resultate noch nicht vorliegen.

Ebenfalls sind aktuell einige Studien laufend, welche die Wirkung von Eplontersen bei der hATTR-CM untersuchen.

**Studie 1 – NEURO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen in Participants With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy**

*Study-IDs: NEURO-TTRansform, NCT04136184, ION-682884-CS3, 2019-001698-10*

*Publikationen:*  
*Coelho, Teresa et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. JAMA 2023; 330 (15): E1-E11*  
*Coelho, Teresa et al. Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis-Polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an Open-label Phase 3 Study of Eplontersen. Neurology and Therapy 2023; 12 (1): 267–287*

## Übersicht

Randomisierte, open-label, multizentrische klinische Phase-3-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Eplontersen gegen Placebo bei 168 Teilnehmern mit hATTR-PN im Stadium 1 und 2 während 85 Wochen. Dabei wurde der Placebo-Arm der NEURO-TTR-Studie<sup>4</sup> (Placebo vs. Inotersen, INO) mit 60 Patienten als historische externe Kontrolle verwendet.

Zusätzlich wurden die 168 Teilnehmer 6:1 auf 2 Behandlungsarme randomisiert, wobei in den ersten 34 Wochen ein Arm mit Eplontersen (EPL) und der andere mit Inotersen behandelt wurde. Die Patienten im Inotersen-Arm wurden ab Woche 35 auf Eplontersen umgestellt (Abbildung 1).

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                          |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                       | Studienstart:                                                                                                                                                                                                                                                           | 15.01.2020                               |
|                       | Studienende:                                                                                                                                                                                                                                                            | 12.07.2023                               |
|                       | Interim Analyse                                                                                                                                                                                                                                                         | Woche 35                                 |
|                       | <b>Final Analyse</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Woche 65/66</b>                       |
|                       | EOT Analyse                                                                                                                                                                                                                                                             | Woche 85                                 |
|                       | LTE Analyse                                                                                                                                                                                                                                                             | Woche 105                                |
| Design                | Randomisierte, open-label, Placebokontrollierte, multizentrische klinische Phase-3-Studie                                                                                                                                                                               |                                          |
| Hypothese             | Überlegenheit (gegenüber Placebo)                                                                                                                                                                                                                                       |                                          |
| Population            | Patienten zwischen 18 und 82 Jahren im Stadium 1 oder 2 der hATTR-PN mit dokumentierter genetischer Mutation im TTR-Gen und NIS von 10 bis 130 zu Studienbeginn                                                                                                         |                                          |
|                       | R                                                                                                                                                                                                                                                                       | N = 168                                  |
| Behandlungsarm        | EPL s.c + Vitamin A*                                                                                                                                                                                                                                                    | 45 mg / 4 Wo bis Wo 81                   |
| Kontrollarm           | INO s.c + Vitamin A*                                                                                                                                                                                                                                                    | 300 mg / Wo bis Wo 34, dann EPL Wo 37-81 |
| historische Kontrolle | Placebo s.c + Vitamin A*                                                                                                                                                                                                                                                | Wöchentlich bis Woche 66                 |
| Dosisanpassungen      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                          |
| Cross-over            | Nein (aktiver Vergleichsarm mit INO und nachfolgendem Crossover nur exploratorisch)                                                                                                                                                                                     |                                          |
| Stratifizierung       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region</li> <li>• Val30Met TTR-Mutation</li> <li>• Vorherige Therapien</li> <li>• Erkrankungsstadium</li> <li>• Krankheitsausbruch (early-onset oder late-onset)</li> </ul>                                                    |                                          |
| Primärer Endpunkt     | <b>Ko-Primäre Endpunkte: <math>\Delta</math>TTR, <math>\Delta</math>mNIS+7, <math>\Delta</math>QoL-DN</b>                                                                                                                                                               |                                          |
| Sekundäre Endpunkte   | NSC, PND, SF-36-PSC, mBMI                                                                                                                                                                                                                                               |                                          |
| Explorative Endpunkte | <b>Vergleich EPL-INO (Wo 35) bezüglich <math>\Delta</math>mNIS+7, <math>\Delta</math>QoL-DN, <math>\Delta</math>TTR</b><br>Woche 85 (nur EPL-Arm): $\Delta$ mNIS+7, $\Delta$ QoL-DN<br>Weitere Endpunkte: 10MWT, COMPASS-31, PGIS, PGIC, R-ODS, EQ-5D-5L, <b>Safety</b> |                                          |
| Subgruppenanalysen    | Endpunkte: $\Delta$ TTR, $\Delta$ mNIS+7, $\Delta$ QoL-DN für 19 Subgruppen (Alter, Geschlecht, Region, CM, Vorherige Therapien, V30M-TTR, Krankheitsstadium)                                                                                                           |                                          |
| Post-hoc Analysen     | Woche 85 (nur EPL-Arm): $\Delta$ TTR                                                                                                                                                                                                                                    |                                          |

\* Alle Behandlungsarme erhielten tägliche Vitamin A-Supplementation von ca. bis zu 3'000 IE

Abkürzungen: **COMPASS-13**: Composite Autonomic Symptom Score; **CM**: Kardiomyopathie; **EOT**: End of Treatment; **LTE**: Long-Term Extension; **mBMI**: modified Body-Mass-Index; **mNIS+7**: modified Neuropathy Impairment Score +7; **NIS**: Neuropathy Impairment Score; **NSC**: Neuropathy Symptom and Change Score; **PND**: Polyneuropathy Disability; **QoL-DN**: Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy; **R-ODS**: Rasch Built Overall Disability scale; **s.c.**: Subkutan; **SF-36-PSC**: 36-Item Short Form Survey Physical Component Summary; **siRNA**: small interfering ribonucleic acid;  **$\Delta$ TTR**: Änderungen der TTR-Serumkonzentration

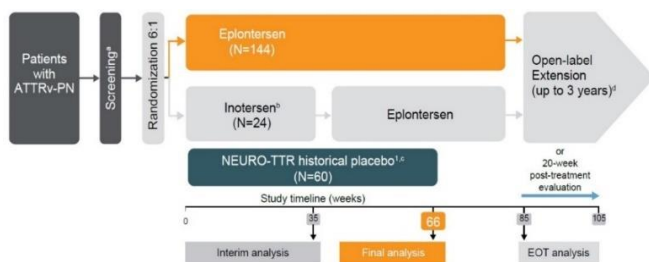


Abbildung 1: Studienverlauf der NEURO-TTR-Studie

<sup>4</sup> Benson, Merrill D. et al. *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. New England Journal of Medicine 2018. Study ID: NCT01737398, ISIS-420915-CS2

## Patientenfluss

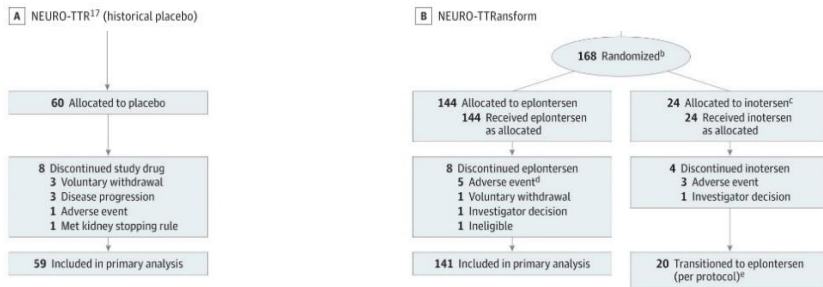


Abbildung 2: Patientenfluss adaptiert von Coelho, Teresa et al. 2023

<sup>c</sup> Die Inotersen-Referenzgruppe wurde einbezogen, um ausreichend vergleichbare Krankheitsverläufe und Behandlungsreaktionsmuster zwischen NEURO-TTRransform und NEURO-TTR zu bestätigen.

<sup>d</sup> Ein weiterer Patient brach die Studie nach Woche 66 aufgrund eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses ab, das vor Woche 66 einsetzte.

## Wichtigste Resultate Wirksamkeit (Full Analysis Set)

### Serum-TTR

In NEURO-TTRransform und NEURO-TTR wurden die Serum-TTR-Konzentrationen vor der Verabreichung des Studienmedikaments gemessen und das Delta gegenüber den Ausgangswerten ( $\Delta$ , CfB) berechnet. Die Serum-TTR-Konzentration wurde in NEURO-TTRransform und NEURO-TTR mithilfe verschiedener Assays quantifiziert. Um Quervergleiche zwischen den beiden Studien zu ermöglichen, wurden die Serum-TTR-Konzentrationen aus NEURO-TTR angepasst.

Der Ko-primäre Endpunkt der prozentualen  $\Delta$ TTR in Woche 35 und Woche 65 wurde erreicht. Bei der Zwischenanalyse in Woche 35 war Eplontersen dem externen Placebo bezüglich des Unterschiedes im Mittelwert der kleinsten Quadrate (LSM) überlegen. In Woche 65 blieb die Wirkung auf die Serum-TTR-Konzentrationen erhalten (Tabelle 2, Abbildung 3).

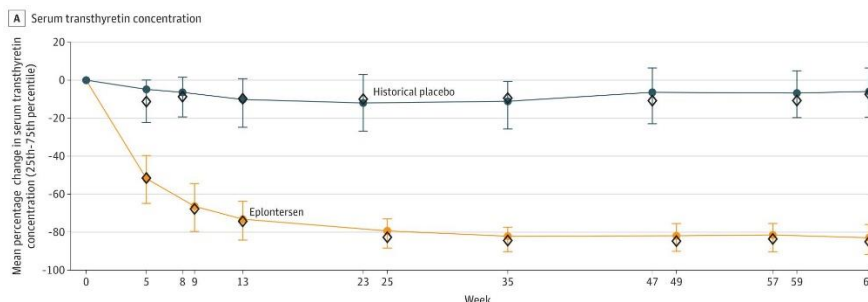


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der TTR-Serumkonzentrationen als Veränderung vom Ausgangswert nach Vergleichsarm (Mittelwert  $\bullet$ , Median  $\diamond$  und erste und dritte Quartile  $\top$ )

### mNIS+7

Der kombinierte primäre Endpunkt  $\Delta$ mNIS+7-Gesamtwert in Woche 35 und Woche 66 wurde erreicht. In Woche 35 war der Unterschied im  $\Delta$ LSM des mNIS+7-Gesamtwertes statistisch signifikant zugunsten von Eplontersen. Die Wirkung auf mNIS+7 wurde bis Woche 66 aufrechterhalten (Tabelle 2, Abbildung 4). Der Behandlungseffekt für Eplontersen im Vergleich zu Placebo war in Woche 35 und Woche 66 in allen mNIS+7-Komponentenwerten ersichtlich.

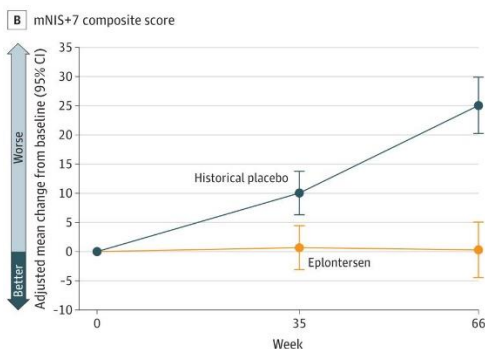


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der mNIS+7-Scores von Woche 35 bis 66 als Veränderung vom Ausgangswert nach Vergleichsarm (LSM  $\bullet$  und 95% KI  $\top$ ).

## QoL-DN

Norfolk QoL-DN war der wichtigste sekundäre Endpunkt in Woche 35 und ein Ko-primärer Endpunkt in Woche 66. Der Unterschied in der  $\Delta$ LSM zwischen der Eplontersen- und der Placebogruppe war zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant zugunsten von Eplontersen. Bei der Zwischenanalyse in Woche 35 (sekundärer Endpunkt) führte die Behandlung mit Eplontersen zu einer Verringerung des Norfolk QoL-DN-Gesamtscores. Der beobachtete Effekt vergrößerte sich bis Woche 66.

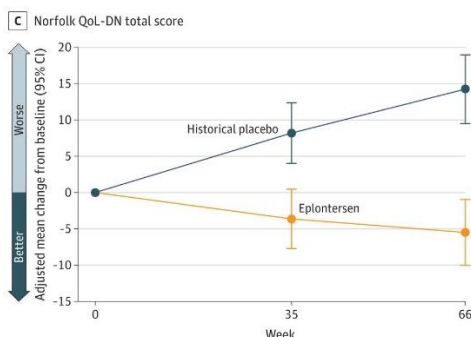


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der QoL-DN-Scores von Woche 35 bis 66 als Veränderung vom Ausgangswert nach Vergleichs-arm (LSM • und 95 % KI ▭).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Resultate in der Intent-to-treat (ITT)-Population

|                              | Eplontersen n=141 <sup>a</sup>         | Placebo (extern) n=59 <sup>a</sup>   |
|------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>TTR</b>                   |                                        |                                      |
| Woche 35 ΔLSM (95 % KI) [%]  | n=136<br>-81.2 (-84.6; -77.8)          | n=57<br>-14.8 (-18.7; -10.8)         |
| Δ                            | -66.4 (-71.4; -61.5)                   |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |
| Woche 65 ΔLSM (95 % KI) [%]  | n=135<br>-81.7 (-84.8; -78.5)          | n=51<br>-11.2 (-15.1; -7.4)          |
| Δ                            | -70.4 (-75.2; -65.7)                   |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |
| <b>mNIS+7</b>                |                                        |                                      |
| Woche 35 ΔLSM (95 % KI) [Pt] | n=140 <sup>b</sup><br>0.22 (-3.5; 3.9) | n=59<br>9.22 (5.5; 12.9)             |
| Δ                            | -9.01 (-13.5; -4.5)                    |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |
| Woche 66 ΔLSM (95 % KI) [Pt] | n=128<br>0.3 (-4.5; 5.1)               | n=52<br>25.1 (20.2; 29.9)            |
| Δ                            | -24.8 (-31.0; -18.6)                   |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |
| <b>QoL-DN</b>                |                                        |                                      |
| Woche 35 ΔLSM (95 % KI) [Pt] | n=133 <sup>b</sup><br>-3.1 (-7.2; 1.0) | n=58 <sup>b</sup><br>8.7 (4.5; 12.8) |
| Δ                            | -11.8 (-16.8; -6.8)                    |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |
| Woche 66 ΔLSM (95 % KI) [Pt] | n=128<br>-5.5 (-10.0; -1.0)            | n=52<br>14.2 (9.5; 19.0)             |
| Δ                            | -19.7 (-25.6; -13.8)                   |                                      |
| p-Wert                       | <0.001                                 |                                      |

Abkürzungen: KI; Konfidenzintervall; Pt; Punkte

<sup>a</sup> Die jeweilige Anzahl der Patienten mit vollständigen Daten zum Zeitpunkt der Endpunktmessung ist direkt in der Tabelle ergänzt.

<sup>b</sup> Teilnehmern, für die in Woche 35 keine mNIS+7-Daten vorlagen, wurden Werte unter Verwendung eines Imputationsmodells (basierend auf der Annahme „Missing at Random“) zugewiesen.

## Sekundäre Endpunkte

Nach Erreichen des primären Endpunkts wurden in Woche 65/66 alle sekundären Endpunkte hierarchisch getestet. Darunter zählen weitere PROs (NSC und SF-36-PCS) und Behinderungsgrad-Scores (PND-Score) sowie die Messung des mBMI. Alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eplontersen und Placebo. Eplontersen führte dabei zu keiner Verschlechterung der jeweiligen Scores in Übereinstimmung mit den primären Endpunkten.

## Explorative Endpunkte

Vergleich EPL-INO:

Bei der explorativen Analyse der Eplontersen- und Inotersen-Eplontersen-Gruppen in Woche 35 betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im mNIS+7-Gesamtwert -0,03 Punkte (SD = 16,28) für mit Eplontersen behandelte Patienten (n = 137) und 4,06 Punkte (SD = 13,39) nach

Behandlung mit Inotersen (n = 19). Die mittlere Veränderung des Norfolk QoL-DN-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert betrug -4,79 Punkte (SD = 16,51) für mit Eplontersen behandelte Patienten (n = 130) und -2,97 Punkte (SD = 12,10) nach Behandlung mit Inotersen (n = 20). Für den Serum-TTR-Endpunkt liegen dem BAG keine Daten vor.

#### Subgruppenanalysen

Für alle primären Wirksamkeitsendpunkte wurde in Woche 65/66 ein konsistenter Behandlungseffekt in allen vorab festgelegten Subgruppen nachgewiesen.

#### Wichtigste Resultate Sicherheit (Safety Analysis Set)

Die am häufigsten gemeldeten während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAE) in der Eplontersen-Gruppe waren COVID-19 (35 [24,3 %]), Harnwegsinfektion (24 [16,7 %]), Durchfall (24 [16,7 %]), Vitamin-A-Mangel (17 [11,8 %]) und Übelkeit (16 [11,1 %]). Die am häufigsten gemeldeten TEAEs in der externen Placebogruppe waren Stürze (13 [21,7 %]), Müdigkeit (12 [20,0 %]), Durchfall (11 [18,3 %]), Harnwegsinfektionen (10 [16,7 %]), Neuralgien (9 [15,0 %]), Gliederschmerzen, Husten, Asthenie, Schmerzen (jeweils 8 [13,3 %]), Übelkeit, Kopfschmerzen (jeweils 7 [11,7 %]) und Nasopharyngitis, Schwindel, Verstopfung, Verbrennungen, Hypästhesie und Muskelschwäche (jeweils 6 [10,0 %]). Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der TEAE.

Tabelle 3: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftreten (TEAE) <sup>a</sup>

|                                                           | Eplontersen<br>n=144 | Placebo (extern)<br>n=60 |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Any TEAE                                                  | 140 (97)             | 60 (100)                 |
| Leading to study drug discontinuation                     | 6 (4)                | 2 (3)                    |
| Maximum severity of TEAEs                                 |                      |                          |
| Mild                                                      | 74 (51)              | 7 (12)                   |
| Moderate                                                  | 53 (37)              | 40 (67)                  |
| Severe                                                    | 13 (9)               | 13 (22)                  |
| Adverse events of special interest (AESI)                 | 41 (29)              | 12 (20)                  |
| Vitamin A deficiency/decreased/abnormal                   | 23 (16)              | NR                       |
| Ocular events potentially related to Vitamin A deficiency | 24 (17)              | 9 (15)                   |
| Thrombocytopenia                                          | 3 (2)                | 1 (2)                    |
| Glomerulonephritis                                        | 0                    | 2 (3)                    |
| Leading to study drug discontinuation                     | 0                    | 0                        |
| Injection site reactions                                  | 12 (8)               | 7 (12)                   |
| Flu-like symptoms                                         | 0                    | 2 (3)                    |
| Abnormal liver function                                   | 9 (6)                | 4 (7)                    |
| Any serious TEAE                                          | 21 (15)              | 12 (20)                  |
| Related to study drug                                     | 0                    | 1 (2)                    |
| Death                                                     | 2 (1)                | 0                        |
| Death due to study drug                                   | 0                    | 0                        |

Abkürzungen: NR: not reportable; TEAE: treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup> Definiert als unerwünschte Ereignisse, die erstmals nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, bei der Analyse in Woche 66

Beide Todesfälle stehen im Einklang mit den bekannten Folgen einer hATTR-Amyloidose. Ein Patient mit bekannter ATTRv-Kardiomyopathie erlitt nach 4 Dosen Eplontersen eine tödliche Herzrhythmusstörung, und ein Patient starb nach 10 Dosen Eplontersen an einer intrazerebralen Blutung (Thrombozytenzahl und Gerinnungsparameter lagen innerhalb der Norm). Ein weiterer Todesfall ereignete sich nach der Analyse in Woche 66; ein Patient mit bekannter ATTRv-Kardiomyopathie erlitt nach 19 Dosen Eplontersen einen tödlichen Myokardinfarkt (der Tod wurde als nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen).

#### Zusätzliche Daten zur Studie

##### Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden folgende Patienten:

- ≥ 18 Jahre bis ≤ 82
- Diagnose hATTR-PN mit allen folgenden Kriterien:
  - Stadium 1 oder 2 FAP/Coutinho
  - Dokumentierte genetische Mutation im TTR-Gen
  - Aufweisen von Symptomen und Anzeichen einer ATTR-Neuropathie, inkl. NIS ≥ 10 und ≤ 130

Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- Karnofsky performance status  $\leq 50$
- Frühere oder geplante (innerhalb 1 Jahres) Lebertransplantation
- NYHA  $\geq$  III
- Alternative Ursachen für Polyneuropathie
- Aktuelle oder frühere Inotersen-, ASO- oder siRNA-Therapie
- Therapie mit Tafamidis, Diflunisal oder Doxycyclin, sofern diese nicht  $\geq 2$  Wochen vor Studientag 1 beendet wurde.
- Erwartete Überlebensdauer  $< 2$  Jahre

## Statistik

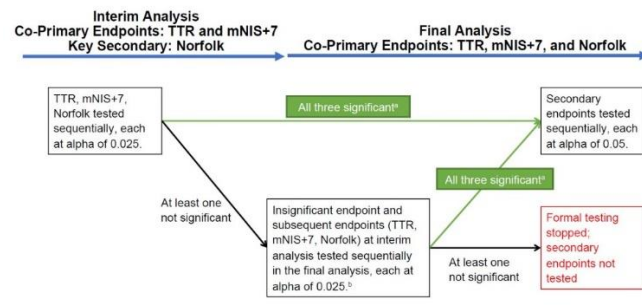


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Prozesses zum hierarchischen Testen für die Interim- und finale Analyse.

<sup>a</sup> Die Studie gilt als positiv, wenn bei der Zwischenanalyse nach 35 Wochen beide co-primären Endpunkte, TTR und mNIS+7, statistisch signifikant sind. Wenn die Studie bei der Zwischenanalyse nicht positiv ist, gilt sie dennoch als positiv, wenn alle drei co-primären Endpunkte, TTR, mNIS+7 und Norfolk, bei der Endanalyse nach 66 Wochen statistisch signifikant sind.

## Analyse-Gruppen

**Vollständiges Analyseset (FAS):** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Injektion des Studienmedikaments erhalten haben und bei denen eine Wirksamkeitsbewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Studienbeginn für den modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) und den Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) Fragebogen durchgeführt wurde.

**Per-Protocol-Set (PPS):** Teilmenge der FAS, die mindestens 80 % der verschriebenen Dosen des Studienmedikaments erhalten haben und bei denen keine signifikanten Protokollabweichungen aufgetreten sind, die die Wirksamkeitsbewertung beeinflussen könnten.

**Sicherheitsgruppe:** Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Injektion des Studienmedikaments erhalten haben.

Alle Wirksamkeitsergebnisse wurden für die FAS- und die PPS-Population bewertet. Die FAS-Population bildete die Grundlage für die primäre Wirksamkeitsanalyse. Alle Sicherheitsbewertungen wurden an der Sicherheits-Set-Population durchgeführt.

## Baseline-Werte der Studienpopulation

Die Ausgangsmerkmale der Eplontersen-Gruppe der NEURO-TTRansform-Studie und der externen Placebogruppe der NEURO-TTR-Studie waren im Allgemeinen gut ausbalanciert. Die Patienten in der NEURO-TTR-Studie hatten möglicherweise eine weniger schwere Erkrankung als die Patienten in der NEURO-TTRansform-Studie, da der mittlere mNIS+7-Gesamtscore 6.4 Punkte tiefer und der mittlere Norfolk QoL-DN-Gesamtscore 4.6 höher lag.

Tabelle 4: Demografische Daten und grundlegende Krankheitsmerkmale (Sicherheits-Population)

| Charakteristik                                             | Placebo (N=60)        | Inotersen- Eplontersen (N=24) | Eplontersen (N=144)    |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------|
| Alter ( $\bar{x}$ (SD))                                    | 59.5 (14.05)          | 51.1 (14.38)                  | 53.0 (15.00)           |
| ♂ [n (%)]                                                  | 41 (68.3%)            | 16 (66.7%)                    | 100 (69.4%)            |
| ♀ [n (%)]                                                  | 19 (31.7%)            | 8 (33.3%)                     | 44 (30.6%)             |
| hATTR-PN Stadium 1 [n (%)]                                 | 42 (70.0%)            | 18 (75.0%)                    | 115 (79.9%)            |
| hATTR-PN Stadium 2 [n (%)]                                 | 18 (30.0%)            | 6 (25.0%)                     | 29 (20.1%)             |
| mNIS+7-Score ( $\bar{x}$ (SD))                             | 74.75 (39.003)        | 65.06 (33.515)                | 81.28 (43.401)         |
| mNIS+7-Score ( $\bar{x}$ )                                 | 74.89                 | 58.44                         | 78.08                  |
| QoL-DN-Score ( $\bar{x}$ (SD))                             | $n=59$<br>48.7 (26.7) | $n=24$<br>40.1 (21.5)         | $n=137$<br>44.1 (26.6) |
| Zeit seit Diagnose ( $\bar{x}$ ) [Mte]                     | 39.3                  | 45.7                          | 46.8                   |
| Pat. mit klinischer hATTR-Diagnose [n (%)]                 | 22 (36.7%)            | 7 (29.2%)                     | 39 (27.1%)             |
| Pat. mit V30M TTR Mutation [n (%)]                         | 33 (55.0%)            | 16 (66.7%)                    | 85 (59.0%)             |
| Pat. mit früherer Therapie (Vyndaqel / Diflunisal) [n (%)] | 36 (60.0%)            | 15 (62.5%)                    | 100 (69.4%)            |

Abkürzungen: SD: Complete Reponse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Mte: Monate; NE: Nicht evaluierbar; PR: Partial Response; SD: Stable Disease SE: Standardfehler

## Sicherheit / Verträglichkeit

In der Fachinformation wird folgendes Sicherheitsprofil beschrieben:

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachfolgend beschriebenen Sicherheitsdaten stammen aus der Exposition von 144 Patienten mit durch ATTRv verursachter Polyneuropathie (ATTRv-PN) gegenüber Wainzua, die für Wainzua randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Wainzua erhielten. Von diesen wurden 141 Patienten mindestens 6 Monate lang und 137 Patienten mindestens 12 Monate lang behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 541 Tage (Spannbreite: 57 bis 582 Tage).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Wainzua bei  $\geq 5\%$  der Patienten beobachtet wurden, waren Erbrechen und erniedrigtes Vitamin A.

Dabei wird, neben den Reaktionen an der Einstichstelle, die trotz Vitamin A-Supplementation niedrigen Spiegel erwähnt:

In der klinischen Studie an Patienten mit ATTRv-PN wurden alle Patienten angewiesen, die empfohlene Tagesdosis Vitamin A einzunehmen. Alle mit Wainzua behandelten Patienten hatten zu Beginn der Studie normale Vitamin-A-Spiegel, und 96,5 % von ihnen entwickelten im Verlauf der Studie Vitamin-A-Spiegel unter der Untergrenze des Normalbereichs (Lower Limit of Normal, LLN)

## Medizinische Leitlinien

Die aktuellen Guidelines (UpToDate, Živković, Sasha A. et al. 2024, Ando, Yukio et al. 2023, Condoluci, Adalgisa et al. 2021) erwähnen neben der Wichtigkeit der Symptomatischen Therapie mehrheitlich die verschiedenen hATTR-Therapieoptionen (TTR-Knockout, TTR-Stabilisierung, Amyloid-Entfernung) ohne jedoch die eine oder andere Therapie hervorzuheben oder zu favorisieren. Dies unter anderem auch, da aktuell keine Vergleichenden Daten zwischen den verschiedenen Therapien vorliegen:

*The lack of adequate head-to-head clinical trials comparing the three drugs presently approved makes it difficult to select the appropriate compound for a specific patient. Furthermore, real-life long-term data are required to define individual predictors for treatment response.* (Ando, Yukio et al. 2022)

Condoluci, Adalgisa et al. 2021 schreiben im Swiss Medical Weekly folgendes zur Therapielandschaft in der Schweiz:

*SAN recommends disease-modifying treatment according to current drug approval status in Switzerland [I, B].*

*ATTRv amyloidosis with neurological manifestations: Patisiran (Onpattro®) monotherapy has received marketing authorisation, and is approved for the treatment of symptomatic, primarily neurological patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTRv) with a PND stage  $\geq I$  and  $\leq IIIb$ , or a TTR-FAP stage  $>0$  and  $\leq 2$ , and with an initial NIS-LL between 5 and 130. One of the two designated Swiss ATTRv treatment centers (CHUV, Lausanne and University Hospital Zurich) must apply for reimbursement, initiate and follow up treatment for all Swiss patients. Patients are required to have a life*



*expectancy of >2 years and NYHA functional class II or lower. Patients have to be included in a designated registry. [...]*

*Liver transplantation should be considered as a secondline treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi (patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance [IIa, C].*

*Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective [IIa, C].*

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

Aktuell liegen keine direkten Vergleichsstudien zu anderen Therapien vor.

### **Zusammenfassung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von WAINZUA zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs wurde in einer Phase-3-Studie anhand von mNIS+7, QoL-DN und TTR-Serumkonzentration im Vergleich zu einem historischen Placeboarm gezeigt. Die gewählten Endpunkte mNIS+7 und QoL-DN wurden in bisherigen Studien zu Therapien der hATTR ebenfalls untersucht und werden als klinisch relevant eingeschätzt. Die sekundären und explorativen Endpunkte sowie eine Reihe von Sensitivitätsanalysen stützten das positive Ergebnis für Eplontersen. Langzeitdaten sind limitiert und die NEURO-TTRransform Studie lässt keine Aussagen zu, ob Eplontersen das Gesamtüberleben positiv beeinflussen kann. Das Studiendesign mit einem historischen Placebo-arm und dem open-label-Design wirkt sich auf die Gesamtstärke und Interpretierbarkeit der Ergebnisse aus birgt ein höheres Risiko von Informations- und Performancebias. Direktvergleichende Studien mit anderen Therapien liegen nicht vor.

Aufgrund der erst kürzlich entwickelten Therapien werden durch die aktuellen Leitlinien keine Empfehlungen zur Therapiewahl abgegeben.

### **Beurteilung der Wirksamkeit**

Hinsichtlich der gezeigten Wirksamkeit, aber aufgrund der limitierten Datenlage zur Langzeitanwendung und der vorhandenen Unsicherheit basierend auf dem Studiendesign der pivotalen Studie wird die Wirksamkeit befristet als erfüllt erachtet.

### Einfluss auf Limitierung und Auflagen

WAINZUA soll basierend auf den vorhandenen Studiendaten, Ein- und Ausschlusskriterien nur bei Patienten mit folgenden Kriterien vergütet werden:

- als Monotherapie
- bei symptomatischen Patienten mit einer dokumentierten vererbten, pathogenen TTR-Mutation und primär polyneuropathischer Manifestation (hATTR-PN Amyloidose)
  - PND Score  $\geq$  I und  $\leq$  IIIb oder FAP  $>0$  und  $\leq 2$
  - NIS  $\geq 10$  und  $\leq 130$
  - Karnofsky Performance Status  $> 50$  %
  - 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.
  - NYHA Klasse  $< III$
  - eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren

Die Kriterien des NI-Scores und Karnofsky Performance Status werden im Rahmen einer Einheitlichen Handhabung und des geringen Unterschiedes den Kriterien gemäss Limitierung von ONPATTRO / AMVUTTRA auf NIS  $\geq 5$  und  $\leq 130$  und Karnofsky Performance Status  $> 60$  % angepasst.

Zudem ist als Auflage die Einreichung der Studiendaten der laufenden Langzeitstudie NCT05071300 vorgesehen.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosierung gemäss der vorläufigen Fachinformation (Juni 2024):

*Die empfohlene Dosis von Wainzua beträgt 45 mg und wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Dosen sollten einmal monatlich verabreicht werden.*

Die angebotene Packung von 1 Fertigpen zu 45 mg reicht für 1 Anwendung.

Folgende Haltbarkeit ist aktuell vorgesehen:

*Aufgrund der vorhandenen Resultate der Stabilitätsuntersuchungen soll voraussichtlich eine Haltbarkeitsfrist von 36 Monaten gutgeheissen werden [...]. Der Lagerungshinweis soll lauten:*

*Im Kühlschrank (2-8°C) lagern. Wainzua kann in der Originalverpackung ungekühlt für bis zu 6 Wochen bei maximal 30 °C aufbewahrt werden. Falls es nicht innerhalb von 6 Wochen aufgebraucht wird, sollte es verworfen werden.*

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### Swissmedic

- Verfügung Gutheissung vom 14. Februar 2025 für folgende Indikation:  
*Wainzua wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 im Zusammenhang mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (ATTRv).*
- Orphan Drug Status 12. Juni 2023

In der Begutachtung zur Klinik werden keine bedeutenden Bedenken geäussert.

Im Rahmen einer Umwelt-Risiko-Analyse wurde nachgewiesen, dass Eplontersen und seine Derivate eine geringe Umweltstabilität aufweisen und sich nicht anreichern, sodass ihre Wirkung rasch verloren geht.

##### EMA

Am 17. Oktober wurde durch das CHMP eine positive Meinung für eine Marktzulassung publiziert:

*Wainzua is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTRv) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.*

*Treatment with Wainzua should be prescribed and supervised by a physician experienced in the treatment of patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTRv).*

WAINZUA wurde per 06. März 2025 durch die EMA zugelassen. Im Rahmen dieses Gesuches wurden die Erwägungen der EMA nicht mehr für die Beurteilung hinzugezogen.

##### FDA

Zugelassen am 21. Dezember 2023 mit folgender Indikation<sup>5</sup>:

*„WAINUA is a transthyretin-directed antisense oligonucleotide indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults.“*

Die FDA sieht hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und weil die aktuell vorhandenen Therapien nicht bei allen Patienten eingesetzt werden können immer noch einen medizinischen Bedarf für verträgliche und einfach anzuwendenden Therapien.

Die pivotale Studie ION-682884-CS3 wird wie folgt beschrieben:

---

<sup>5</sup> In USA und Kanada ist WAINZUA unter dem Namen WAINUA vermarktet.

*ION-682884-CS3 is an adequate and well-controlled, multicenter study that provides reliable and persuasive evidence that eplontersen benefits adult patients with hATTR-PN to achieve a clinically meaningful improvement in the symptoms of their disease that affect their quality of life. No single site provided an unusually large proportion of subjects, and no site was disproportionately responsible for the observed treatment effect. Additionally, pharmacodynamic and mechanistic data relevant to the pathophysiology of hATTR-PN (reduction of serum TTR protein concentration) provide confirmatory evidence to support approval. There is also existing evidence for the effectiveness of using antisense oligonucleotides to degrade TTR mRNA and subsequently reduce serum protein concentrations with the approval of inotersen for the treatment of adults with hATTR-PN (FDA approved in 2018). The effect sizes on the clinical endpoints were large and supported by the objective finding of reduction in TTR protein, and were adequate to overcome potential biases from the use of an external control. Therefore, the study is capable of serving as a single, adequate and well-controlled clinical study plus confirmatory evidence to establish substantial evidence of effectiveness of eplontersen treatment in adult patients with hATTR-PN.*

Zudem wurde das Sicherheitsprofil als akzeptabel eingestuft. Eine Warnung bezüglich des möglichen Vitamin A-Mangels sollte im Label enthalten sein. Nach Marktzulassung sollen weitere Daten zur Glomerulonephritis, Thromocytopenien und atrioventrikulärer Block erhoben werden, da dies potentielle Nebenwirkungen bei dieser Substanzklasse darstellen.

### **Beurteilung durch ausländische Institute**

Dem BAG liegen aktuell keine Bewertungen durch IQWiG / G-BA, HAS, TLV und TGA vor.

### **United Kingdom**

WAINZUA wurde durch die Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) am 14. Oktober 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*Wainzua is indicated for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTRv amyloidosis) in adult patients with Stage 1 and 2 polyneuropathy.*

NICE gibt in ihrer *Final Draft Guidance* folgende Empfehlung ab<sup>6</sup>:

#### *Recommendations*

- *Eplontersen is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis in adults with stage 1 or stage 2 polyneuropathy. It is only recommended if the company provides eplontersen according to the commercial arrangement [...].*
- *Use the least expensive option of the available treatments (including eplontersen and vutrisiran). Take account of administration costs, dosages, price per dose and commercial arrangements. If the least expensive option is unsuitable, people with the condition and their healthcare professional should discuss the advantages and disadvantages of other treatments.*

Dabei wird Eplontersen zu einem vertraulichen Preisrabatt angeboten:

*The company has a commercial arrangement (simple discount patient access scheme). This makes eplontersen available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence.*

### **Kanada**

WAINUA wurde durch Health Canada am 19.06.2024 mit folgender Indikation zugelassen:

*Wainua (eplontersen injection) is indicated for the treatment of polyneuropathy associated with stage 1 or stage 2 hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR) in adults.*

Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) empfahl 2024<sup>7</sup> folgendes:

<sup>6</sup> NICE 29.10.2024 *Final draft guidance. Eplontersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis.*

<sup>7</sup> CADTH 09.2024 *Wainua Draft CADTH Reimbursement Recommendation.*

The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that eplontersen be reimbursed for the treatment of polyneuropathy (PN) associated with stage 1 or stage 2 hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) in adults only if the conditions listed in Table 1 are met.

| Reimbursement condition                                                                                                                                                   | Reason                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Implementation guidance                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Initiation, Renewal, Discontinuation, and Prescribing</b>                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                               |
| 1. Eligibility for eplontersen should be based on the criteria used by each of the public drug plans for initiation, renewal, and prescribing of vutrisiran for hATTR-PN. | There is no evidence that eplontersen is clinically superior or inferior to relevant comparators currently reimbursed for hATTR-PN.<br><br>The clinical expert noted that the place in therapy for eplontersen is comparable to that of the other TTR silencers (i.e. vutrisiran, patisiran and inotersen). | Genetic testing is required to confirm a diagnosis of hATTR to differentiate this condition from other causes of amyloidosis. |
| <b>Pricing</b>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                               |
| 2. Eplontersen should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with the least costly treatment reimbursed for hATTR-PN.                | There is insufficient evidence to justify a cost premium for eplontersen over the least costly treatment reimbursed for hATTR-PN.                                                                                                                                                                           | —                                                                                                                             |

hATTR-PN = hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; TTR = transthyretin.

Die eingereichte klinische Evidenz wurde allgemein mit einigen Unsicherheiten verbunden, welche sich entsprechend auch in der finalen Preisempfehlung widerspiegeln:

- [...] CDEC acknowledged the rarity and severity of this condition, which allowed for greater uncertainty of the evidence; however, CDEC considered the submitted evidence to be insufficient to justify a price premium for eplontersen relative to other available treatments.
- [...] CDEC highlighted that there is no evidence to support switching from other therapies in hATTR-PN to eplontersen.
- The NEURO-TTRansform study demonstrated that eplontersen results in a statistically significant reduction in circulating TTR, and an improvement in neurological function, and HRQoL compared to placebo. However, CDEC emphasized most of the evidence informing this review was rated as having low certainty as determined by the GRADE approach (moderate certainty for serum TTR levels), generally related to the study design, and lack of minimally clinically important difference thresholds, which reduced the certainty of evidence for eplontersen relative to placebo. CDEC also discussed that serum TTR reduction may demonstrate biological plausibility but has not been identified as a validated surrogate for clinical efficacy in patients with hATTR-PN. CDEC also discussed the applicability of other outcomes of the NEURO-TTRansform study; including the mNIS+7 and Norfolk QoL-DN, where CDEC heard from the clinical experts consulted for this review, are not used in routine clinical practice, but are demonstrative of efficacy. CDEC also discussed the results for outcomes relevant to clinical practice per the clinical experts (COMPASS-31 and R-ODS), which were exploratory and non-comparative in the NEURO-TTRansform study, and although mostly uninterpretable, were generally supportive of the effect of eplontersen.
- [...] CDEC concluded that there was no evidence that assesses the impact of the administration and dosing of eplontersen on efficacy outcomes.
- CDEC agreed with the clinical experts consulted for this review that overall, the incidence and severity of adverse events (AEs), particularly ocular AEs related to Vitamin A deficiency, were considered tolerable, manageable, and similar to other drugs in this setting.
- [...] CDEC considered the sponsor-submitted matching adjusted indirect comparison (MAIC) that compared eplontersen to vutrisiran, patisiran, and inotersen. However, numerous limitations (including small sample sizes, and heterogeneity across study designs and populations) in the analyses, and wide 95% CIs that included the potential for no difference or that either treatment could be favoured meant that there was generally insufficient evidence for CDEC to draw conclusions on the efficacy of eplontersen versus relevant comparators in hATTR-PN.

### Expertengutachten

Es wurde ein Expertengutachten durch die Zulassungsinhaberin eingereicht, welches im Folgenden kurz zusammengefasst wird:

- Aktuell werden 34 Patienten in diesem Zentrum behandelt. Jährlich wird bei ca. 6-8 Patienten eine Behandlung gestartet.

- In der Diskussion der Limitierung, welche basierend auf den bereits vergüteten Referenzpräparaten vorgeschlagen wird, wurden folgende Punkte angemerkt:
  - Kostengutsprache: Es sollte klar formuliert werden, dass eine Kostengutsprache alle 12 Monate erneuert werden muss und nicht alle 6 Monate.
  - Ein Passus, dass Patienten Zuhause behandelt werden können sollte ergänzt werden. Dabei sollte angemerkt werden, ob die Patienten durch sich selber oder durch ein geschultes Gesundheitspersonal behandelt werden. Die Unterstützung für die Selbstverabreichung der Behandlung zu Hause sollte sehr klar sein, da es sonst für das medizinische Fachpersonal sehr viel Arbeit bedeutet, dies zu organisieren.
  - 6-monatige Kontrollen werden weiterhin als sinnvoll erachtet.
  - Die NYHA Klasseneinschränkung sollte nur Klasse IV ausschliessen (anstatt III und IV).
  - Der ESC-Gesamtscore sollte entfernt werden, da dieser starken Fluktuationen unterliegt.
  - Der Wechsel zwischen den ASO und siRNA sollte (in gewissen Fällen) möglich sein, da Patienten auf eine Behandlung ansprechen und auf andere nicht.

### **Medizinischer Bedarf**

Die übliche Behandlung für hereditäre Transthyretin-bedingte Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 umfasst Vutrisiran, Patisiran und Tafamidis. Eplontersen wirkt auf ähnliche Weise wie Vutrisiran, kann aber von den Betroffenen selbst zu Hause injiziert werden. Eplontersen wird monatlich s.c. angewendet, während Vutrisiran alle drei Monate angewendet wird. Patisiran wird alle 3 Wochen infundiert.

Die aktuellen Therapieoptionen bringen trotz der grossen Fortschritte für die Behandlung der hATTR medizinische Herausforderungen durch die intravenöse Verabreichung und administrativer sowie personeller Aufwand durch Verabreichung durch Fachpersonal mit sich. 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 Produkten, die an der zugrunde liegenden Physiologie der Krankheit ansetzen, eine hohe Wirksamkeit bei der Verbesserung der Neuropathie aufweisen und das Fortschreiten der Krankheit verzögern oder aufhalten.

### **Zusammenfassung der Zweckmässigkeit**

Eine Anwendung von WAINZUA benötigt eine Packung. Die Applikation wird monatlich s.c. durchgeführt.

Es liegt ein medizinischer Bedarf für weitere sichere und wirksame Therapien der hATTR vor. Der Platz der Therapie in Bezug auf AMVUTTRA, ONPATTRO und TEGSEDI ist unbekannt. Patienten, die derzeit oder zuvor mit einer TTR-senkenden Behandlung therapiert wurden, wurden von der NEURO-TTRansform-Studie ausgeschlossen und es liegen keine direktvergleichenden Studien vor. Daher ist die Wirksamkeit von Eplontersen bei Patienten, die zuvor diese Medikation erhalten haben, nicht bekannt.

Die Zulassungsinhaberin hat für die Evaluation der Vergütungskriterien einen Experten konsultiert, welcher basierend auf der aktuellen Limitierung von AMVUTTRA und ONPATTRO Änderungen beantragt.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet die angebotene Packung und Dosisstärke von 1 Fertigpen zu 45 mg als zweckmässig. Ebenfalls liegt ein medizinischer Bedarf für weitere sichere und wirksame Therapien vor. Aufgrund des unklaren Platzes in der Therapie bezüglich der Wirksamkeit im Vergleich zu den alternativen Therapien und der Befristung der Wirksamkeit erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt.

### Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Anmerkungen zur Beurteilung durch den konsultierten Experten:

- Die Eingrenzung auf die NYHA Klasse I-II wird basierend auf den Ausschlusskriterien der pivotalen Studie vorgenommen. Der Experte gibt keine Begründung für eine Ausweitung auf die Klasse III. Falls diese gewünscht ist, benötigt das BAG entsprechende Daten.
- Der ESC-Wert kann basierend auf der Rückmeldung des Experten entfernt werden.
- Da aktuell keine Daten zum Wechsel zwischen den Behandlungen bei unzureichender Wirksamkeit vorliegen, sieht das BAG nicht vor dies zu vergüten.
- Die restlichen Punkte betreffen primär eine Umformulierung der Limitierung mit einer klareren Struktur und Formulierung. Das BAG ist diesbezüglich offen, den Wortlaut anzupassen.

Basierend auf den obigen Erwägungen zur Zweckmässigkeit gestützt auf die vorhandene Datenlage und der vorhandenen Limitierung zur Vergütung von ONPATTRO und AMVUTTRA sollen folgende Punkte in der Limitierung reflektiert werden:

#### Therapiestart:

- Siehe die Startkriterien unter den Erwägungen zum Kriterium der Wirksamkeit.
- Falls eine Therapie mit einem ASO oder siRNA infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden musste, werden sämtliche weitere Behandlungsversuche mit einem anderen ASO oder siRNA nicht erstattet.

#### Therapiefortführung:

- Die Therapie soll nach 1 Jahr weiter vergütet werden, wenn ein Ansprechen festgestellt werden konnte und folgende Kriterien erfüllt sind:
  - NIS-Zunahme  $\leq 10$  Punkte, und
  - keine Zunahme im PND-Score.
- Langzeitbehandlung: Nach dem ersten Jahr soll die Therapie weiter vergütet werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind
  - NIS-Zunahme  $\leq 10$  Punkte pro Jahr, und
  - Anstieg PND-Score  $\leq 1$  Stufe innerhalb eines Jahres. Die Zunahme von PND IIIa zu IIIb entspricht dabei ebenfalls einer Stufe.

#### Therapiestopp:

Die Therapie soll nicht mehr vergütet werden, wenn:

- ein PND-Score IV erreicht wird
- der Patient eine Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie (zu definieren) entwickelt
- eine Progression unter Therapie auftritt, wobei innerhalb von 12 Monaten folgende Kriterien eingetreten sein müssen:
  - NIS-Zunahme  $> 10$  Punkte, und
  - Zunahme im PND-Score, und
  - Verschlechterung von min. 2 der folgenden Kriterien
    - Composite Score ENMG  $> 50\%$  Abnahme pro Jahr der Amplitude im Vergleich zu Baseline (Composite Score motor + sensory)
    - 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)

#### Weitere Punkte

Aufgrund der Komplexität der Limitierung und Seltenheit der Erkrankung ist vorgesehen, dass die Therapie nur unter folgenden Voraussetzungen vergütet wird:

- jährliche Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes,
- Die Therapie soll in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) eingeleitet werden. Die Fortführung der Therapie kann in einem Neuromuskulären Zentrum, das sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert.
- Alle 6 Monate soll die Krankheitsaktivität und der Therapieeffekt in einem Referenzzentrum oder einem neuromuskulären Zentrum evaluiert werden.
- Es sollten mindestens jährliche Evaluationen in einem der Referenzzentren erfolgen.
- Vergütungsrelevante Daten sollen in dem bestehenden Register des Referenzzentrums kontinuierlich erfasst werden.
- Der Patient soll jeweils vor Therapiestart schriftlich über die Vergütungskriterien aufgeklärt werden.

Die Formulierung der Limitierung findet sich unter der entsprechenden Ziffer.

#### 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            |
|----------------------------------|---------------|---------------|
| Inj Lös, 25 mg/0.5 ml, 1 Fertspr | Fr. 30'703.11 | Fr. 31'809.20 |

- mit einer Limitierung:  
*„Bevor die Therapie eingeleitet werden kann, ist der Patient über die Vergütungskriterien (inkl. Therapieabbruchkriterien) schriftlich aufzuklären.“*

*Die Therapie mit WAINZUA bedarf einer jährlichen Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes und muss in einem Referenzzentrum für Amyloidose (Universitätsspital Zürich, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) eingeleitet werden.*

*Vergütungsrelevante Daten müssen in dem bestehenden Register des Referenzzentrums kontinuierlich erfasst werden. Auf Anfrage müssen diese Daten dem Vertrauensarzt im Rahmen der Evaluation der Kostenübernahme zugestellt werden. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten in das bestehende Register gibt, muss dies ausgewiesen werden.*

##### *Therapiestartkriterien*

*WAINZUA wird bei symptomatischen Patienten mit einer dokumentierten vererbten, pathogenen TTR-Mutation und primär polyneuropathischer Manifestation (hATTR-PN Amyloidose) mit folgenden Kriterien vergütet:*

- *PND Score  $\geq I$  und  $\leq IIIb$  (oder FAP Stadium 1-2)*
- *NIS  $\geq 5$  und  $\leq 130$*
- *Karnofsky Performance Status  $\geq 60\%$*
- *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.*
- *Herzinsuffizienz der NYHA Klasse  $\leq II$*
- *eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren*

*WAINZUA wird nicht vergütet, falls eine vorherige ATTR-Therapie mit einem Oligonukleotid oder siRNA infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden musste.*

*WAINZUA wird nur als Monotherapie vergütet.*

### Therapieevaluation

Die Therapie muss für eine kontinuierliche Vergütung in folgenden Abständen evaluiert werden:

- Alle 6 Monate bezüglich der Krankheitsaktivität und des Therapieeffektes in einem Referenzzentrum oder einem neuromuskulären Zentrum, das sich dem Schweizerischen Amyloidose Netzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Bei Patienten, die während den vorangegangenen 12 Monaten keine Verschlechterung in einem der Therapiestoppkriterien (unten) zeigten, kann von einer Evaluation alle 6 Monate abgesehen werden.
- Mindestens 1x jährlich in einem der Referenzzentren evaluiert werden.

Dabei wird die Therapie mit WAINZUA nur unter folgenden Voraussetzungen weiter vergütet:

- nach den ersten 12 Monaten Therapie, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:
  - NIS-Zunahme  $\leq 10$  Punkte, und
  - keine Zunahme im PND-Score.
- Nach 24 Monaten Therapie, sofern die folgenden Stoppkriterien nicht eintreten:

### Therapiestoppkriterien ab 24 Monaten Therapie

WAINZUA wird nicht mehr vergütet, wenn eine Progression unter Therapie auftritt, wobei innerhalb von 12 Monaten folgende Kriterien eingetreten sein müssen:

- NIS-Zunahme  $> 10$  Punkte und
- Zunahme im PND-Score um  $> 1$  Stufe (PND IIIa zu IIIb entspricht dabei ebenfalls einer Stufe) oder
- NIS-Zunahme  $> 10$  Punkte und
- Zunahme im PND-Score und
- Verschlechterung von min. 2 der folgenden Kriterien
  - 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  $< 2\text{x}/\text{Woche}$  auf Konstipation / Diarrhoe  $> 3\text{x}/\text{Woche}$  oder von Konstipation / Diarrhoe  $> 2\text{x}/\text{Woche}$  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)

Darüber hinaus wird WAINZUA nicht mehr vergütet

- wenn ein PND-Score von IV erreicht wird
- wenn sich eine Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III oder IV trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie entwickelt

### Therapiekosten

Die AstraZeneca AG erstattet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung WAINZUA 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.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21874.01“,

- mit folgenden Auflagen:

#### Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 2. EAK-Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von WAINZUA ab dem 01. August 2027 (mit Rechtsmittelverzicht 01. Juli 2027) einzureichen.



Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

#### Wirksamkeit

- Einreichung der Interim- und des finalen Studienberichts zur Studie ION-682884-CS13 für die Beurteilung von WAINZUA im Rahmen der Neuaufnahme nach Befristung.
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten) ist die Zulassungsinhaberin verpflichtet diese einzureichen, sobald verfügbar. Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und WAINZUA gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken.

#### Wirtschaftlichkeit

- 12 Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von WAINZUA zu überprüfen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird WAINZUA per 01. Juli 2026 aus der SL gestrichen. Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung von WAINZUA, werden die Rückerstattungen entsprechend angepasst.

#### Vertraulichkeit

- Die Berechnung der Wirtschaftlichkeit in Kapitel 2.3.5 der Verfügung ist nicht öffentlich zugänglich und wird dementsprechend auch nicht publiziert. Im Rahmen der Publikation der Neuaufnahmen erfolgt auf der Website des BAG deshalb nur der Hinweis, dass auf Grund eines Preismodells keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden können.
- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung WAINZUA bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartMIP, Lyfegen etc.) publiziert werden.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2027.**