



(21635) AMVUTTRA, Alnylam Switzerland GmbH

Befristete Änderung der Limitierung von AMVUTTRA in der Indikation hATTR-PN per 1. Mai 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für AMVUTTRA wurde von Swissmedic per 23. Juni 2023 die folgende 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:

Wirkmechanismus¹

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.

Krankheitsbild^{2,3}

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 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.

¹ genehmigte Fachinformation Ambuttra (Stand: 17.07.2023).

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

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

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 II. Walking difficulties, does not require a walking stick
Moderate symptoms, ambulatory but requires assistance	Stage II	IIIa. One stick/crutch required for walking 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 hATTR-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.

Studie 1 – Adams, David et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis 2023; 30 (1): 1–9

Study-ID's: HELIOS-A, NCT03759379

Design

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-Muta-

tion und einer bestätigten Diagnose einer symptomatischen hATTR-Amyloidose mit einem Neuropathy Impairment Score (NIS) von 5 bis 130 (einschliesslich), Polyneuropathy Disability (PND) Score von ≤ 3 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 ≥ 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 ≥ 13 mm, ohne Hypertonie oder Aortenklappenerkrankung in der Anamnese).

Primärer Endpunkt

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

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, $P=6,505 \times 10^{-20}$).

Sekundäre Endpunkte

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 Verbesserun-

gen 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 HELIOS-A

Endpunkt ^a	Baseline, Mittel (SD)		Veränderung gegenüber Baseline in Monat 18, LS-Mittelwert (SEM)		Amvuttra - Placebo ^b Behandlungsunterschied, LS-Mittelwert (95 % KI)	p-Wert
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
Monat 9						
mNIS+7 ^c	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 ^c	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.) ^d	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 ^c	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 ^c	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.) ^d	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 ^e	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 ^f	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)

^a 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.

^b Externe Placebogruppe aus der randomisierten kontrollierten Studie APOLLO

^c Eine niedrigere Zahl zeigt eine geringere Einschränkung/geringere Symptome an.

^d Eine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

^e mBMI: Body-Mass-Index (BMI; kg/m²) multipliziert mit Serumalbumin (g/l); eine höhere Zahl zeigt einen besseren Ernährungszustand an.

^f 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 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%].⁴

⁴ EMA, 21.07.2022 Assessment report Amvuttra (hATTR-PN).

Tabelle 3: Serum TTR (mg/L): Prozentuale Reduktion von Baseline bis Monat 18 Hodges-Lehman Analyse (TTR PP Population). Tabelle 29 aus EMA, 21.07.2022 Assessment report Amvuttra (hATTR-PN)

Visit	Actual/ 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) ^a	84.67	80.60
		Median Difference ^b	5.28	-
		95% CI	(1.17, 9.25)	-
		Noninferiority (95% lower CI > -10%)	Yes	-

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 %).

Pivotale 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

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]. [...] 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

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.

Das BAG erachtet basierend auf den Erwägungen der Verfügung zur Aufnahme von AMVUTTRA in die Spezialitätenliste vom 22. Januar 2024 und unter den nachfolgenden Punkten zur Limitierung und Auflagen das Kriterium der Wirksamkeit weiterhin befristet als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

AMVUTTRA 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 $\leq$ IIb oder FAP >0 und ≤ 2
 - NIS zwischen 5 und 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.
 - NYHA Klasse $< III$

eine Lebenserwartung von mindestens 2 Jahren

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

Swissmedic

Die Zulassung von AMVUTTRA, solution for injection in pre-filled syringe erfolgte in Anwendung von Artikel 13 HMG in Verbindung mit Artikel 16 und 18 VAM und unter Berücksichtigung der Begutachtungsergebnisse der EMA.

Eine eigenständige wissenschaftliche Begutachtung der Primärdaten durch Swissmedic hat nicht stattgefunden. Der positive Zulassungsentscheid der EMA wird übernommen.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ^b	Tafamidis (nur bei hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium 1) oder Patisiran ^c	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^d
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 fett markiert. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Vutrisiran nicht in Betracht kommt. 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. d. In die Studie HELIOS-A wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem KPS ≥ 60 % und einer NYHA Klassifikation $\leq$ II eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem KPS < 60 oder einer NYHA Klassifikation $> II$ übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; KPS: Karnofsky Performance Status; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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 transthyrétine (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 ein Expertenstatement der beiden Referenzzentren für Amyloidose (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois [CHUV] und Universitätsspital Zürich) eingereicht. Darin wurde die Streichung des folgenden Abschnittes in der Limitierung von AMVUTTRA und ONPATTRO gewünscht:

„Patienten, bei denen die Fortführung der Therapie ausserhalb eines Neuromuskulären Zentrum 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.“

Als Begründung wurde folgendes Angemerkt:

Four follow-up consultations a year at a neuromuscular center or referral center, with no added medical value for the patient is an unnecessary burden for the participating centers, most of which do not have the time or personnel to evaluate these patients every 3 months. In addition, the disease does not progress as rapidly in treated patients, and since home administration is carried out by a trained paramedical team, the latter can inform the referring center or neuromuscular center of any side-effects. Such frequent monitoring represents an unnecessary loss of resources for healthcare providers and healthcare premium payers.

[...]

If progression or intolerance is suspected, it is monitored independently of the frequency imposed by the BAG, and treatment is adapted accordingly.

Die Anpassung der Limitierung durch die Streichung der entsprechenden Stelle wäre im Sinne der folgenden Punkte:

- 1. Maintain high-quality medical care in reference and neuromuscular centers, without overloading their outpatient clinics with unnecessary consultations.*
- 2. Enable patients to reduce their number of hospital visits if home administration has been validated by the expert physician in charge of monitoring.*
- 3. Limit healthcare costs by avoiding unnecessary consultations.*

Medizinischer Bedarf

Die aktuelle Behandlung der hereditäre Transthyretin-bedingten Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 umfasst Vutrisiran, Patisiran, Eplontersen und Tafamidis. Patisiran, Vutrisiran, Eplontersen 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); Eplontersen 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. Tafamidis ist in der Schweiz nicht für die Behandlung der hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen. Inotersen ist seit August 2024 nicht mehr zugelassen.

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 alternative Therapien ist aufgrund von fehlenden direktvergleichenden Studien unbekannt. Ebenfalls liegen dem BAG keine Daten zur Langzeitanwendung (Therapiedauer vs. Nutzen, Therapiestopp) und zu Therapiewechseln zwischen ASO / siRNA-Therapien bei unzureichender Wirksamkeit vor.

Die aktuelle Limitierung schreibt bei Patienten, welche zuhause therapiert werden können, 4x jährlich einen Kontrolltermin in einem Neuromuskulären Zentrum vor. Gemäss Expertenaussagen ist die eine unnötige Massnahme und führt lediglich zu erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen. Bei Streichung des besagten Passus sind noch halbjährige Evaluationen vorgeschrieben, wobei eine jährliche Kontrolle in einem Referenzzentrum vorgeschrieben ist.

Das BAG erachtet basierend auf den oben genannten und den Erwägungen der Verfügung zur NA von AMVUTTRA vom 22. Januar 2024 und den nachfolgenden Punkten zur Limitierung und Auflagen das Kriterium der Zweckmässigkeit befristet als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Basierend auf den obigen Erwägungen zur Zweckmässigkeit gestützt auf die vorhandene Datenlage sollen folgende Punkte in der Limitierung reflektiert werden:

Therapiestart: Siehe die Startkriterien unter den Erwägungen zum Kriterium der Wirksamkeit. Es wird nur eine Monotherapie vergütet. Falls eine Therapie mit einem Oligonukleotid oder siRNA infolge unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden musste, wird AMVUTTRA nicht vergütet.

Therapiefortführung:

- Die Therapie soll nach 1 Jahr weiter vergütet werden, wenn ein Ansprechen festgestellt werden konnte und folgende Kriterien erfüllt sind:
 - NIS-Zunahme ≤ 10 Punkte, und
 - keine Zunahme im PND-Score.
- Ebenfalls wird die Therapie mit AMVUTTRA bei anhaltendem Ansprechen nach 2 Jahren Therapie weiter vergütet, sofern nachstehende Stoppkriterien nicht eingetreten sind oder eintreten.

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 entwickelt
- eine Progression unter Therapie auftritt, wobei innerhalb von 12 Monaten folgende Kriterien eintreten 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 < 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:

- 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 folgenden Settings erfolgen:
 - in einem Neuromuskulären Zentrum, dass sich dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk angeschlossen hat und mit einem der Referenzzentren kooperiert.
 - als Heimanwendung durch geschultes Gesundheitspersonal mit Erfahrung in subkutanen Verabreichungen, welches mit dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk und mit einem der Referenzzentren kooperiert
- Alle 6 Monate soll die Krankheitsaktivität und der Therapieeffekt in einem Referenzzentrum oder einem neuromuskulären Zentrum evaluiert werden. Bei Patienten, die während den vorangegangenen 12 Monaten keine Verschlechterung in einem der Therapiestoppkriterien zeigten, kann von einer Evaluation alle 6 Monate abgesehen 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.

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 aufgrund der Änderung/Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 25 mg/0.5 ml, 1 Fertspr	Fr. 86'874.37	Fr. 89'440.90

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.01.2027

„Bevor die Therapie eingeleitet werden kann, ist der Patient über die Vergütungskriterien (inkl. Therapieabbruchkriterien) schriftlich aufzuklären.“

Die Therapie mit AMVUTTRA 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

AMVUTTRA 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 ≥ 5 und ≤ 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

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

AMVUTTRA 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 Therapie-stoppkriterien (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 AMVUTTRA nur unter folgenden Voraussetzungen weiter vergütet:

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

Therapiestoppkriterien ab 24 Monaten Therapie

AMVUTTRA 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 $< 2x/Woche$ 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 Abschluss anderer Ursachen
- Klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (z.B. anhand des Norfolk QoL-DN Fragebogens)

Darüber hinaus wird AMVUTTRA 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

Bei Durchführung einer Heimanwendung durch einen spezifischen Anbieter werden die Kosten im Zusammenhang mit der Verabreichung von AMVUTTRA bei Heimanwendung durch die Alnylam Switzerland GmbH übernommen. Die Alnylam Switzerland GmbH informiert die Referenzzentren für Amyloidose über den betreffenden Anbieter und die Kostenübernahme seitens der Alnylam Switzerland GmbH.

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.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21635.01“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Alnylam Switzerland GmbH verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichtag 31. Januar bis Ende Mai desselben Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer und pro Indikation, (soweit diese Informationen Alnylam Switzerland GmbH vorliegen), die Anzahl verkaufter Packungen AMVUTTRA, die Anzahl zurückerstatteter Packungen AMVUTTRA, sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, mit Angaben des Krankenversicherers mit entsprechender Niederlassung und zuständiger Abteilung (E-Mail und Telefonnummer). Die vergüteten Packungen im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) sind von der Volumengrenze nicht betroffen.
 - 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 Berechnung der Wirtschaftlichkeit in Kapitel 2.2.5 und 2.3 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.
 - Parteien in anderweitigen Verfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der ZulassungsinhaberIn Alnylam Switzerland GmbH soweit erforderlich Einsicht in den mit vorliegender Verfügung festgelegten wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Es wird keine Einsicht in vertrauliche Nettopreise anderer europäischer Länder gewährt. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung. Der ZulassungsinhaberIn Alnylam Switzerland GmbH wird jeweils bekanntgegeben, welcher ZulassungsinhaberIn der wirtschaftliche Preis mitgeteilt wurde.
 - Die ZulassungsinhaberIn informiert das BAG umgehend schriftlich eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch, wenn es zu einem Anbieterwechsel betreffend der Heimbehandlung kommt. Das BAG

prüft den neuen Anbieter darauf, ob der durch Alnylam beauftragte Anbieter geschultes Gesundheitspersonal mit Erfahrung in subkutanen Verabreichungen zur Verfügung stellt, welches mit dem Schweizerischen Amyloidosenetzwerk und mit einem der Referenzzentren kooperiert. Bei negativer Prüfung wird das BAG die Möglichkeit zur Heimbehandlung auf den kommenden Monat aus der Limitierung streichen. Alnylam Switzerland GmbH ist das rechtliche Gehör zu gewähren.

- 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 Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Januar 2027.