



**Gemeinsame Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V  
von**

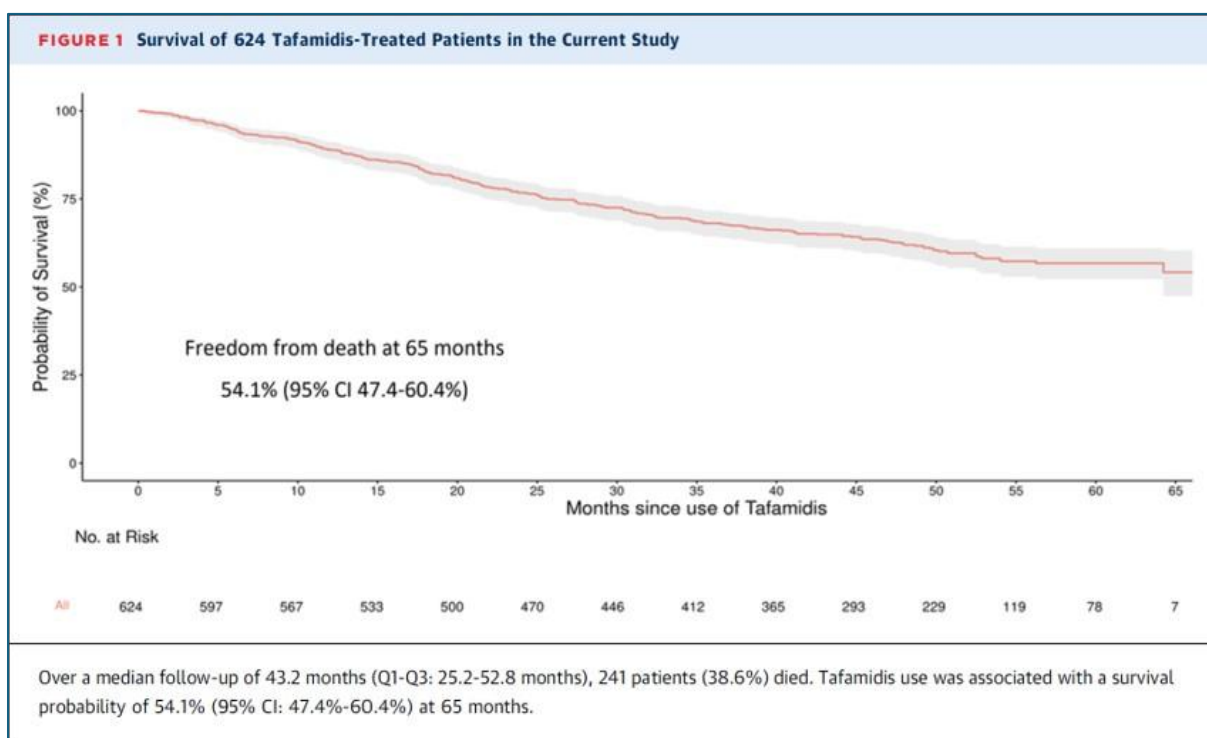
**Vutrisiran (Amvuttra®)**

**Projektnummer IQWiG A25-93, Vers. 1.0  
IQWiG-Bericht-Nr. 2106 vom 10.10.2025  
Vorgangsnummer 2025-07-15-D-1214**

### 1) Klinischer Bedarf für neue Behandlungsoptionen für die ATTR-CM

Für die spezifische Behandlung von Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) - sowohl bei Patienten mit Wildtyp- (ATTRwt) als auch mit hereditärer ATTR-CM (ATTRv) - steht seit 04/2020 der Transthyretin (TTR)-Stabilisator Tafamidis in Europa zur Verfügung. Im 05/2025 wurde dann ein weiterer TTR-Stabilisator mit ähnlichem Wirkprinzip, das Acoramidis, in Europa zugelassen. Anschließend folgte im 06/2025 die Zulassung von Vutrisiran für die spezifische Behandlung der ATTR-CM.

Derzeit liegen uns nur Langzeit-Daten zum Tafamidis hinsichtlich der Effektivität dieser Therapie bei Patienten mit ATTR-CM vor. So konnten Masri et al.<sup>1</sup> in einer erst kürzlich publizierten und sehr großen Studie (N=624) zeigen, dass nach einem Beobachtungs-Intervall von ca. 5 Jahren nur noch ca. 50% der mit Tafamidis behandelten Patienten mit ATTR-CM noch am Leben waren – siehe hierzu folgende Abbildung:

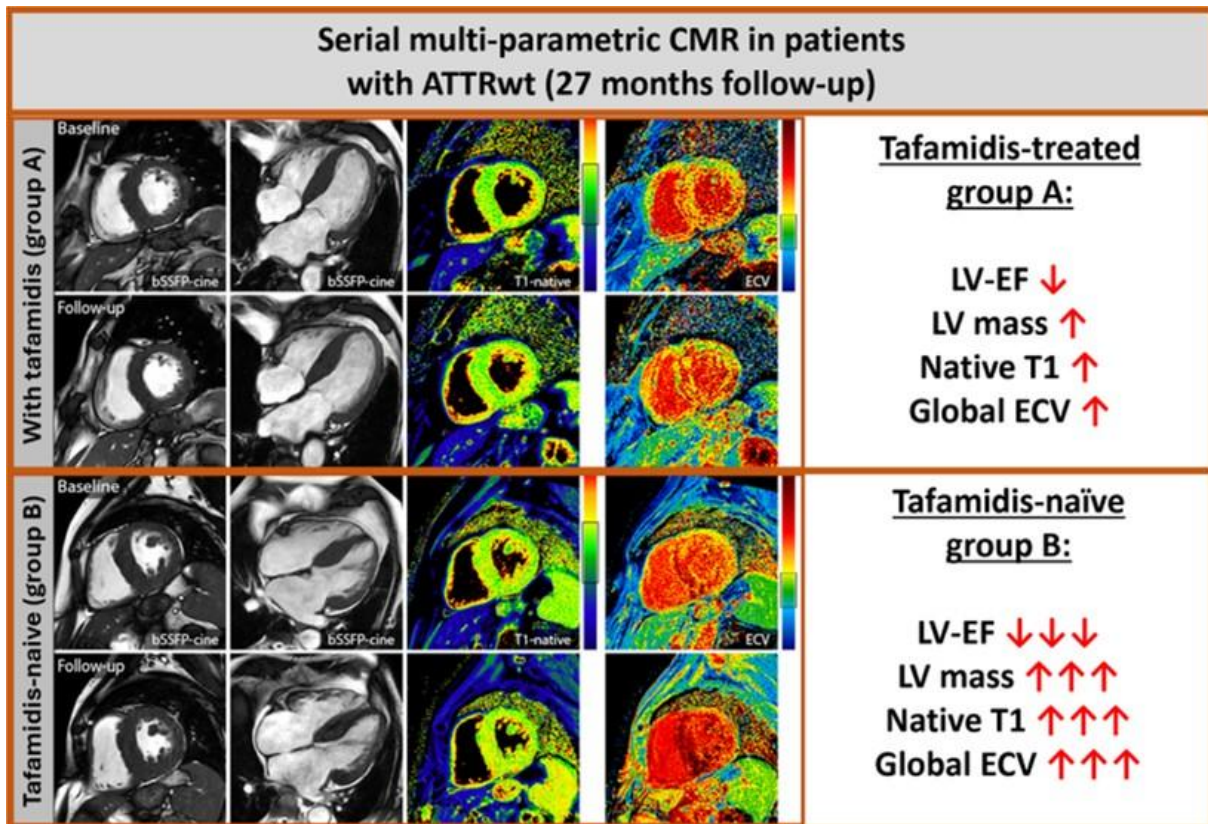


In einer anderen recht aktuellen Arbeit von Zlibut et al.<sup>2</sup> wurden Kardio-MRT-basierte Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit ATTR-CM durchgeführt und hierbei Patienten mit Tafamidis-Therapie (Gruppe A) mit solchen ohne Tafamidis-Therapie (Gruppe B) für einen Beobachtungs-Zeitraum von ca. 2,5 Jahren verglichen. In dieser Studie mit umfassender kardialer Phänotypisierung der Patienten mittels präziser Kardio-MRT-Möglichkeiten wurde in beiden

<sup>1</sup> Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, Ives L, Santos AM, Teruya SL, Zhao Y, Huang S, Wang X, Sperry BW, Maurer MS, Soman P, Hanna M. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol.* 2025 Apr;7(3):282-293. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.005. Epub 2025 Feb 11. PMID: 40246387; PMCID: PMC12046781.

<sup>2</sup> Zlibut A, Bietenbeck M, Akyol N, Vehof V, Bouras R, Isgandarova K, Meier C, Theofanidou M, Stalling P, Yilmaz A. CMR-based assessment of long-term effects of tafamidis in patients with cardiac transthyretin amyloidosis. *Clin Res Cardiol.* 2025 Oct 27. doi: 10.1007/s00392-025-02691-8. Epub ahead of print. PMID: 41143900.

Gruppen eine Progression der kardialen ATTR-Manifestation (im Sinne einer Abnahme der Herzfunktion und Zunahme der Myokardmasse sowie der MRT-Parameter, die das myokardiale Amyloid-Ausmaß widerspiegeln) festgestellt, wobei das Ausmaß der Progression in der Tafamidis-Gruppe geringer ausfiel:



Insofern ist das Vorhandensein einer spezifischen Therapiemöglichkeit der ATTR-CM mit Tafamidis zwar wichtig und klinisch durchaus wertvoll, aber leider nicht ausreichend, da es a) trotz dieser Therapie zu einer kardialen Krankheitsprogression mit konsekutiv weiterhin hoher Mortalität bei Patienten mit ATTR-CM kommt und b) dieser TTR-stabilisierende Ansatz keinen kausal-kurativen Therapieansatz darstellt.

## 2) Kurze Betrachtung der Substanz „Vutrisiran“

Wie das pU in seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Vutrisiran sehr ausführlich erläutert, basiert das Wirkprinzip der Substanz Vutrisiran auf dem Prinzip der Ribonukleinsäure-Interferenz (RNAi): Es ist ein subkutan angewendetes und in der Herstellung und Wirkweise sehr komplexes RNAi-Therapeutikum, das selektiv gegen die mRNA des *TTR*-Gens gerichtet ist und so die Proteinbiosynthese des physiologischen TTR in der Leber und damit sekundär auch dem pathogenen TTR effektiv reduziert. Um die zielgerichtete Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten, dem Hauptsyntheseort des TTR-Proteins, sicherzustellen, wird hierbei das N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verfahren genutzt.

Betont werden sollte in diesem Zusammenhang, dass die siRNA (innerhalb des Wirkstoffes Vutrisiran) homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region am 3'Ende der *TTR*-mRNA ist, so dass Vutrisiran die Proteinexpression nicht nur von Wildtyp-Transkripten (also im Falle einer Wildtyp-ATTR, ATTRwt) sondern auch von Transkripten mutierter Formen des *TTR*-Gens (also im Falle einer hereditären TTR-Amyloidose, ATTRv) inhibiert. Basierend auf den Daten der Helios-B-

Studie wurde ein schneller Abfall des TTR-Serumspiegels bereits nach sechs Wochen und eine anhaltende Reduktion (des TTR-Talspiegels) von im Median 87 % beim Vergleich Baseline zu Monat 30 registriert.

Basierend auf den Daten der initialen Helios-A-Studie wurde Vutrisiran bereits im 09/2022 für die Behandlung der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2 (ATTRv-PN) zugelassen. Die europäische Zulassung für Vutrisiran im Anwendungsgebiet ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) – basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie Helios-B - erfolgte am 05.06.2025.

### **3) Kurze Zusammenfassung der Zulassungs-Studie „Helios-B“**

Bei der Helios-B-Studie handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, in der die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), sowohl bei Patienten mit Wildtyp- (ATTRwt) als auch mit hereditärer ATTR-CM (ATTRv), im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

Die Helios-B-Studie wurde im Zeitraum 11/2019 – 05/2024 durchgeführt. Hierbei wurden N=326 Patienten in den Vutrisiran-Arm (alle 3 Mon. Vutrisiran 25mg s.c.) und N=329 Patienten in den Placebo-Arm (im Verhältnis 1:1) eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 30 - 36 Monate. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei Einschluss in die Studie eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erlaubt war und auch im Verlauf der Studie eine zusätzliche Therapie mit Tafamidis (nach Ablauf der ersten 12 Mon.) initiiert werden durfte (Anteil der Pat. mit Tafamidis bei Einschluss: 39,9% im Vutrisiran-Arm und 39,2% im Placebo-Arm). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass genaue Daten darüber, wie lange vor Einschluss in die Studie die Tafamidis-Therapie bereits initiiert war, leider nicht vorliegen. Die **detaillierten Patientencharakteristika sind der Tab. 4.15 auf S. 83 des Moduls 4B des pU** zu entnehmen. Zudem erhielten die Pat. eine Begleit-Therapie mit Vitamin-A.

Zum Zeitpunkt des Studien-Einschlusses durfte keine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion bekannt sein und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) musste mind. 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> betragen. Bei Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung im Rahmen der Studienteilnahme musste die Prüfmedikation jedoch nicht pausiert werden. Dieser Aspekt und die diesbezüglich publizierten neuen Studien-Daten sind wiederum von enormer klinischer Bedeutung, da doch relativ viele Patienten mit ATTR-CM unter einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz leiden (mehr dazu unter dem Punkt 4 dieser Stellungnahme).

Im Rahmen der Helios-B-Studie wurden die folgenden **Patienten-relevanten Endpunkte erfasst (Tab. 4-2 aus Modul-4B des pU-Dossiers)**:

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte der Studie HELIOS-B
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtmortalität (bis 42 Monate)</li> </ul> </li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz</li> <li>• Veränderung der Leistungsfähigkeit gemessen anhand des 6MWT</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse</li> <li>• Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-VAS</li> <li>• Veränderung des Ausmaßes der Herzschiädigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP und des Troponin I</li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des KCCQ-OSS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Norfolk-QoL-DN</li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> </ul>

Wichtig ist hierbei, dass die Untersuchung der Gesamtmortalität als einzelner Endpunkt lediglich als sekundärer Endpunkt erfolgte und einen Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Monaten (!) umfasste: Es wurde ein Zeitraum während der randomisiert-kontrollierten Studienphase (30 – 36 Mon.) und bis zu sechs Monate der OLE-Phase und damit ein Beobachtungszeitraum von bis zu 42 Mon. berücksichtigt.

Die Begründung des pU für dieses Vorgehen wird wie folgt erläutert: *„Die Nachbeobachtung der Patienten für bis zu sechs Monate nach dem Crossover in die OLE ermöglicht eine genauere Schätzung des Behandlungsunterschieds und eine höhere statistische Power. Da sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen werden, ist dabei nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung der OLE-Daten von bis zu sechs Monaten den Vergleich zwischen den Studienarmen verzerrt.“* Dem ersten Argument kann man uneingeschränkt zustimmen, da mit längerem Beobachtungszeitraum selbstverständlich eine höhere statistische Power erzielt wird – was sich auch am divergierenden Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zeigt. Das zweite Argument, dass sich Überlebensvorteile nach einem Crossover nicht sofort zeigen, ist zwar prinzipiell und insbesondere bei Betrachtung einer Gesamt-Kohorte auch richtig, könnte aber im Einzelfall für das einzelne Individuum unzutreffend sein, da eine substantielle und anhaltende Reduktion der TTR-Talspiegel bereits nach ca. 6 Wochen Therapie erzielt wurde.

Eine sehr **detaillierte Übersicht zu den Ergebnissen der Helios-B-Studie** findet sich in der **Tab. 1.7 des Moduls 1 des pU** und wird an dieser Stelle entsprechend wiedergegeben:

Studie HELIOS-B	Behandlungseffekt (Vutrisiran vs. Placebo) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
	Gesamtpopulation (N = 654)	Vutrisiran-Monotherapie (N = 395)
	Mortalität	
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Primäranalyse)	HR: 0,718 [0,555; 0,929] p-Wert: 0,0118	HR: 0,672 [0,487; 0,929] p-Wert: 0,0162
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen (Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Herztransplantationen und LVAD)	HR: 0,716 [0,553; 0,928] p-Wert: 0,0115	HR: 0,675 [0,488; 0,933] p-Wert: 0,0174
Gesamtmortalität (bis 42 Monate)	HR: 0,645 [0,463; 0,898] p-Wert: 0,0098	HR: 0,655 [0,440; 0,973] p-Wert: 0,0454
Morbidität		
Gesamthospitalisierung einschließlich dringender Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz	RRR: 0,787 [0,679; 0,911] p-Wert: 0,0014	RRR: 0,700 [0,578; 0,847] p-Wert: 0,0003
Veränderung der Leistungsfähigkeit anhand des 6MWT	LS Mean Difference: 26,46 [13,38; 39,55] p-Wert: < 0,0001	LS Mean Difference: 32,09 [14,03; 50,15] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Schweregrads der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse	Adjustierte Differenz in %: 8,7 [1,3; 16,1] p-Wert: 0,0217	Adjustierte Differenz in %: 12,5 [2,7; 22,2] p-Wert: 0,0121
Veränderung des Schweregrads der Kardiomyopathie anhand des ATTR-Amyloidose-Stadiums	Adjustierte Differenz in %: 16,1 [8,1; 24,2] p-Wert: < 0,0001	Adjustierte Differenz in %: 14,8 [3,7; 26,0] p-Wert: 0,0112
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D-VAS	LS Mean Difference: 4,50 [1,7; 7,4] p-Wert: 0,0020	LS Mean Difference: 7,3 [3,2; 11,4] p-Wert: 0,0005
Veränderung des Ausmaßes der Herzschildigung anhand der Serumkonzentration des NT-proBNP	GFCR: 0,68 [0,61; 0,76] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,57 [0,49; 0,66] p-Wert: < 0,0001
Veränderung des Ausmaßes der Herzschildigung anhand der Serumkonzentration des Troponin I	GFCR: 0,68 [0,62; 0,75] p-Wert: < 0,0001	GFCR: 0,55 [0,48; 0,63] p-Wert: < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS	LS Mean Difference: 5,80 [2,40; 9,20] p-Wert: 0,0008	LS Mean Difference: 8,69 [3,98; 13,40] p-Wert: 0,0003
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Norfolk-QoL-DN	LS Mean Difference: -5,3 [-8,1; -2,6] p-Wert: 0,0001	LS Mean Difference: -7,5 [-11,4; -3,7] p-Wert: 0,0001

**In Anbetracht der o.a. Studien-Ergebnisse sind die folgenden Ausführungen des pU hierzu wichtig und prinzipiell zutreffend:**

- „Die Behandlung mit Vutrisiran führte zu einer signifikanten Verringerung des Mortalitätsrisikos und des Risikos für wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber der Behandlung mit Placebo um 28 % in der Gesamtpopulation (HR [95 %-KI]: 0,718 [0,555; 0,929];  $p = 0,0118$ ) und um 33 % in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation (HR [95 %-KI]: 0,672 [0,487; 0,929];  $p = 0,0162$ ).“
- In diesem Zusammenhang divergieren die Kaplan-Meier-Kurven, die die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod (Gesamtmortalität) darstellen, bereits etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.
- Das pU betont in diesem Zusammenhang berechtigterweise, dass die Studienpopulation in Helios-B „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da a) die Pat. der Helios-B-Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert und in die Studie eingeschlossen wurden und b) die Pat. der Helios-B-Studie mit einer umfangreichen Hintergrundtherapie (inkl. SGLT2-Inhibitoren) versorgt wurden – was wiederum in diesem Ausmaß in früheren Studien zum Tafamidis (ATTR-ACT) bzw. Acoramidis (ATTRibute-CM) nicht der Fall war.
- Das pU führt des Weiteren zutreffend aus, dass „die Prognose der Patienten sich dank Fortschritten im Krankheitsmanagement deutlich verbessert“ hat, und dass „Vutrisiran die einzige Therapie ist, für die ein Vorteil in Bezug auf die Mortalität in einer heutigen Patientenpopulation nachgewiesen werden konnte“.
- Es wird auch darauf hingewiesen, dass „Subgruppenanalysen von Patienten der Studie HELIOS-B mit einer NYHA-Klasse III ... die Vorteile für Vutrisiran bestätigen, mit für alle untersuchten Subgruppen konsistenten Ergebnissen“ – was in dieser Form bzw. in diesem Ausmaß in Vergleichsstudien wie ATTR-ACT und ATTRibute-CM nicht der Fall war. Dem Modul-4B des pU ist in diesem Zusammenhang zudem zu entnehmen, dass „aufgrund dieser ähnlichen Datenlage für Tafamidis und Acoramidis ... die EMA einen möglichen Hinweis auf eine wirkstoffübergreifende geringere Wirksamkeit der TTR-Stabilisatoren in fortgeschrittenen Stadien der ATTR-CM [129]“ vermutet.
- Das pU hält zusammenfassend fest: „Die Ergebnisse der pivotalen Studie HELIOS-B demonstrieren die überlegene Wirksamkeit von Vutrisiran für die Behandlung von Patienten mit einer ATTR-CM gegenüber Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vutrisiran zeigt dabei in allen untersuchten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vutrisiran-Monotherapiepopulation.“ Diese Einschätzung ist nachvollziehbar und prinzipiell zutreffend.

**4) Standpunkt zum Vergleich Vutrisiran vs. Tafamidis**

Im Modul 4B erläutert das pU recht ausführlich, weshalb auf einen Vergleich der Studien-Ergebnisse zwischen Vutrisiran und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (dem bereits zugelassenen Tafamidis) verzichtet wurde und fasst seine Einschätzung wie folgt zusammen:

Das Design der Studie sei nicht darauf ausgelegt, einen therapeutischen Effekt von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis zu untersuchen. Die Studie sei innerhalb des Kollektivs, welches Tafamidis

als Hintergrundtherapie erhielt, u.a. nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen.

**Im Modul-4B (Abschnitt 4.3.1.2) wird dann vom pU im Detail folgende Erklärung diesbezüglich geliefert:**

*„Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Behandlung mit Tafamidis zu Baseline. Die Studie war innerhalb des Stratums, welches Tafamidis als Hintergrundtherapie erhielt, nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Behandlungsunterschiede nachzuweisen – etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten erhielten Tafamidis als Hintergrundtherapie. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stabil auf Tafamidis eingestellt waren, bereits vor Beginn der Studie einen gewissen medizinischen Nutzen aus der fortlaufenden Therapie mit Tafamidis gezogen hatten, so dass der Spielraum für weitere Verbesserungen unter Vutrisiran gegebenenfalls eingeschränkt war. Zudem wäre ein Behandlungsvergleich gegenüber der Placebo-Gruppe aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkts der Tafamidis-Initiierung vor Studienbeginn verzerrt. Insgesamt würde daher ein Behandlungsvergleich innerhalb des Stratums mit Tafamidis als Hintergrundtherapie keine adäquate Beurteilung des therapeutischen Effekts von Vutrisiran im Vergleich zu Tafamidis für die vorliegende Nutzenbewertung erlauben. Vielmehr könnte ein solcher Vergleich auf Grundlage der Studienergebnisse einer Selektionsverzerrung zugunsten von Tafamidis unterliegen, da die Patienten in dieser Subgruppe bereits vor Studienbeginn Tafamidis durchschnittlich mehr als ein Jahr lang erhalten hatten und entsprechend gut auf diese Medikation eingestellt waren.“*

Hinsichtlich der potentiellen Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus findet sich wiederum im selben Abschnitt des Moduls-4B folgende Stellungnahme des pU:

*„Die Studie HELIOS-B war auch nicht auf einen Therapievergleich der Tafamidis-naiven Teilpopulation der Vutrisiran-Gruppe mit der Teilpopulation der Placebo-Gruppe, die eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis erhielt, ausgelegt. Ein Vergleich dieser beiden Teilpopulationen würde über beide Strata hinweg erfolgen und daher zu einem Bruch der Randomisierung führen. Dadurch unterläge dieser Behandlungsvergleich erheblichen methodischen Limitationen und würde keine für die Nutzenbewertung von Vutrisiran verwertbare Evidenz liefern. Wie oben bereits erläutert, kann zudem eine Selektionsverzerrung bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn auf Tafamidis eingestellt waren, nicht ausgeschlossen werden.“*

Prinzipiell sind diese Ausführungen des pU zutreffend und ein ausreichend gepowertes Vergleich der Patienten mit Vutrisiran (innerhalb der Monotherapie-Population) vs. Tafamidis (innerhalb der Placebo-Gruppe) dürfte nicht möglich sein – auch wenn ein solcher Vergleich zumindest ein paar interessante Trends für den klinisch wichtigen Vergleich Vutrisiran vs. Tafamidis (jeweils mono) zeigen dürfte (und in der Zulassungsstudie auch indirekt gezeigt hat).

**Der Einschätzung des pU, dass auf die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus keine Schlussfolgerungen getroffen werden können, können wir in dieser pauschalen Form jedoch nicht uneingeschränkt zustimmen – auch wenn der Hinweis des pU, dass „es zudem nicht ausgeschlossen werden (kann), dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stabil auf Tafamidis eingestellt waren, bereits vor Beginn der Studie einen gewissen medizinischen Nutzen aus der fortlaufenden Therapie mit Tafamidis gezogen hatten, so dass der Spielraum für weitere Verbesserungen unter Vutrisiran gegebenenfalls eingeschränkt war“ nicht ganz unberechtigt ist. Eine genauere**

Betrachtung der publizierten Daten zur Helios-B-Studie aus der Arbeit von Fontana et al. (NEJM 2024)<sup>3</sup> lässt beim indirekten Vergleich der Daten zur Gesamt- vs. Monotherapie-Population durchaus einen recht eindeutigen Trend in folgender Form erkennen: Das „Ausmaß des Nutzens“ von Vutrisiran wird im Falle einer gleichzeitigen Hintergrundtherapie mit Tafamidis (im Vergleich zur Gruppe mit Vutrisiran ohne zusätzliche Tafamidis-Therapie) abgeschwächt – und zwar für wichtige Endpunkte wie z.B. „time-to-first event“. Umgekehrt kann anhand der Daten der Helios-B-Studie auch folgende Erwartung abgeleitet werden: Eine Kombinationstherapie bestehend aus Vutrisiran und einem TTR-Stabilisator wie Tafamidis dürfte einen additiven bzw. synergistischen Effekt bei der Behandlung der ATTR-CM haben.

Insofern stimmen wir der diesbezüglichen IQWiG-Einschätzung zu:

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

*„Diese Daten legt der pU im Dossier jedoch nicht vor. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit bestehender Tafamidis-Hintergrundtherapie bereits im Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutiert und vom pU selbst als korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wurde.“*

---

<sup>3</sup> Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, Damy T, Garcia-Pavia P, Taubel J, Solomon SD, Sheikh FH, Tahara N, González-Costello J, Tsujita K, Morbach C, Pozsonyi Z, Petrie MC, Delgado D, Van der Meer P, Jabbour A, Bondue A, Kim D, Azevedo O, Hvitfeldt Poulsen S, Yilmaz A, Jankowska EA, Algalarrondo V, Slugg A, Garg PP, Boyle KL, Yureneva E, Silliman N, Yang L, Chen J, Eraly SA, Vest J, Maurer MS; HELIOS-B Trial Investigators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134.

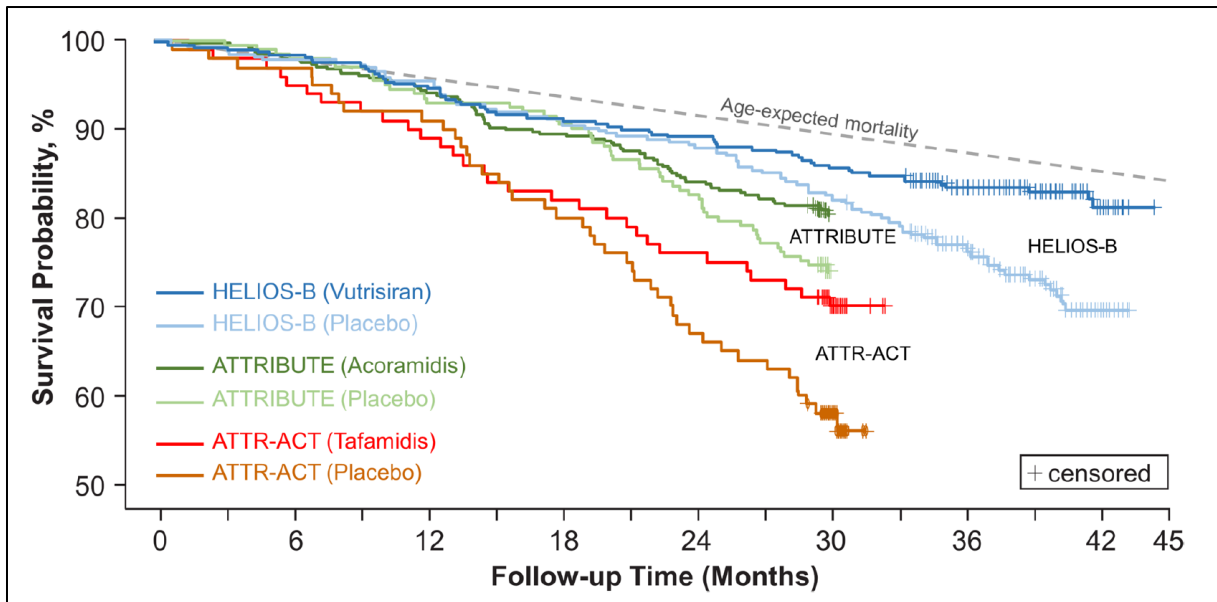
**5) Neue bzw. erweiterte Studien für den Nutzen bzw. Mehrwert von Vutrisiran**

Betrachtet man die folgende Tab. aus der Arbeit von Girard et al. (Heart Failure Reviews 2025)<sup>4</sup>, so wird in der Tat ersichtlich, dass in der Helios-B-Studie ein im Vergleich zur ATTR-ACT- bzw. ATTRIBUTE-CM-Studie gesünderes Kollektiv betrachtet wurde:

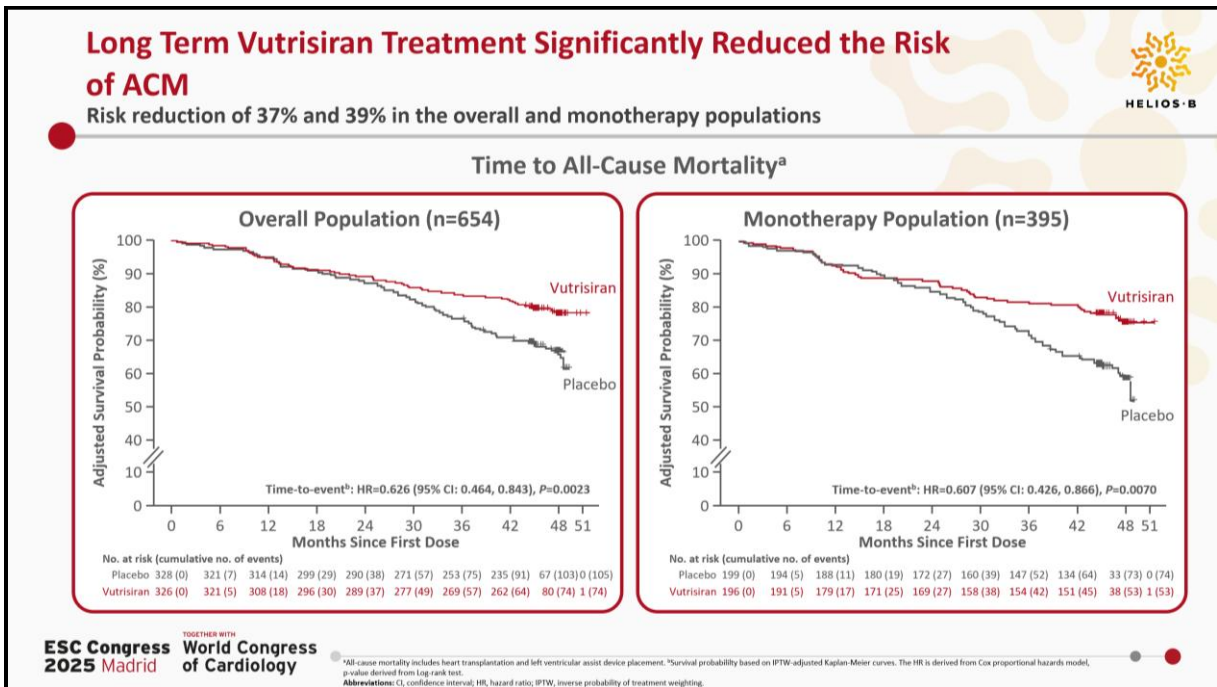
	ATTR-ACT [10, 14, 17] Tafamidis (n=264)	ATTRIBUTE-CM [7] Acoramidis (n=421)	HELIOS-B [15] Vutrisiran (n=326)
Age, years	75 (range 46–88)	77.4 ± 6.5	77.0 (range 45–85)
Sex			
Males	91.3%	91.2%	91.7%
Females	8.7%	8.8%	8.3%
Race			
White	79.9%	87.4%	85.0%
Black	14.0%	4.8%	7.1%
Genotype			
Wild type	76.1%	90.3%	88.7%
Variant	23.9%	9.7%	11.3%
NYHA class			
I	9.1%	12.1%	15.0%
II	61.4%	69.6%	76.7%
III	29.5%	18.3%	8.3%
NT-proBNP, pg/mL	2995.9 (1752–4862)	2326 (1332–4019)	2021 (1138–3312)
NAC stage			
1	45.1%	57.2%	63.8%
2	36.0%	31.8%	30.7%
3	18.9%	10.9%	5.5%
Tafamidis use			
Baseline	N/A	0%	40%
Drop-in	N/A	14.5%	13.5%

Der Hinweis des pU, dass die Studienpopulation in Helios-B „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da die Pat. der Helios-B-Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden, ist daher zutreffend und berechtigt. Dass dennoch ein Nutzen von Vutrisiran im Vgl. zu Placebo in allen prä-definierten Endpunkten sowohl in der Gesamt-Population als auch in der Monotherapie-Gruppe erzielt werden konnte, ist beachtlich und natürlich auch für die klinische Einschätzung bzw. Anwendung wichtig. Die folgende Graphik (ebenfalls aus der o.a. Arbeit von Girard et al., Heart Failure Reviews 2025) veranschaulicht diesen wichtigen Aspekt sehr eindrücklich:

<sup>4</sup> Girard AA, Sperry BW. Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2025 Jan;30(1):69-73. doi: 10.1007/s10741-024-10444-4.



Neue und bisher nur in Abstract-Form auf Kongressen publizierte Daten der OLE-Phase der Helios-B-Studie lassen erkennen, dass die Divergenz der Kaplan-Meier-Kurven zw. der Vutrisiran- vs. Placebo-Gruppe mit zunehmender Beobachtungszeit (mittlerweile bis zu 51 Mon.) weiter zunimmt und den klinischen Nutzen von Vutrisiran untermauert. Sie veranschaulichen zudem die Relevanz eines frühzeitigen Therapiebeginns, um den größtmöglichen Nutzen erreichen zu können – siehe hierzu folgende Abb. von Garcia-Pavia et al. vom letzten ESC-Kongress 2025:



Auch diese Ergebnisse unterstützen unsere o.a. Einschätzung, dass der Vutrisiran-Nutzen in der Monotherapie-Population ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie deutlicher ausfällt als in der Gesamt-Population mit Tafamidis-Hintergrundtherapie.

Des Weiteren ist es aus klinischer Sicht sehr wichtig, dass zur Behandlung einer ATTR-CM eine Substanz zur Verfügung steht, die auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz

eingesetzt werden kann bzw. auch die krankheitsbedingte Verschlechterung der Nierenfunktion bremst. In diesem Zusammenhang werden sehr vielversprechende Ergebnisse der Helios-B-Studie auf dem anstehenden AHA-Kongress 2025 in Chicago von Sheikh et al. vorgestellt werden, die u.a. zeigen, dass a) Vutrisiran auch bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 30 sicher eingesetzt werden kann und b) das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz bei Pat. mit ATTR-CM signifikant verlangsamt. Hier ein Auszug aus dem entsprechenden Manuskript von Sheikh et al. (basierend auf den Helios-B-Studiendaten), das zur Publikation eingereicht wurde:

*“A ≥ 40% decline in eGFR was seen in significantly fewer patients receiving vutrisiran versus placebo in the overall (12.7% vs 21.2%; P = 0.0041) and monotherapy (12.0% vs 21.9%; P = 0.0102) populations. Among patients receiving vutrisiran versus placebo, 9.5% versus 9.8%, respectively, developed CKD stage 4. The risk of a primary composite endpoint event was significantly lower with vutrisiran versus placebo in patients who developed CKD stage 4 (HR 0.467; 95% CI 0.258–0.845). No new safety concerns were identified.”*

In diesem Zusammenhang wird in der Fachinformation zu Amvuttra der Einsatz von Vutrisiran bei Pat. mit einer eGFR von <30 auch nicht untersagt, sondern wie folgt erläutert: „Vutrisiran sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt“. Die o.a. Daten von Sheikh et al. lassen erwarten, dass der klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegen wird.

## **6) Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland**

Das pU ermittelte eine Anzahl von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM, die im Bereich von 2006 bis 2064 im Jahr 2024 für Deutschland liegen soll.

Inwieweit die Herangehensweise des pU zur Bestimmung der Prävalenz der ATTR-CM in Deutschland tatsächlich eine gute bzw. geeignete Annäherung darstellt und die tatsächlichen Prävalenz-Zahlen richtig widerspiegelt, muss kritisch hinterfragt werden. Betrachtet man lediglich die derzeitigen ATTR-Patientenzahlen von großen universitären Amyloidose-Zentren wie Heidelberg, Würzburg, Münster, Köln und Berlin, so erreicht man bereits anhand der dort betreuten ATTR-Patienten-Zahlen die o.a. Prävalenz von knapp 2.000 Erwachsenen. Da jedoch mittlerweile auch zahlreiche andere (universitäre und nicht-universitäre) Zentren angefangen haben, Patienten mit ATTR-CM zu betreuen und die Dunkelziffer von (noch) nicht diagnostizierten ATTR-CM-Fällen (aufgrund der Limitationen unserer diagnostischen Verfahren) noch recht hoch liegen dürfte, muss geschlussfolgert werden, dass die Prävalenz der ATTR-CM vermutlich weit über 2.000 liegt.

## **7) Kosten der Vutrisiran-Therapie**

Im Modul 3B des pU wird übersichtlich erläutert, dass sich die Kosten für die Vutrisiran-Therapie auf 300.962,00 EUR/Jahr belaufen, während die Kosten für die Tafamidis-Therapie (als zweckmäßige Vergleichstherapie) auf 135.138,33 EUR/Jahr beziffert werden.

Wie bereits in vergangenen Stellungnahmen unsererseits zum Tafamidis bzw. Acoramidis wiederholt festgehalten, wollen wir auch an dieser Stelle erwähnen, dass Therapiekosten von ca.

300.000 EUR / Jahr auch für moderne und in der Herstellung sicherlich komplexe siRNA-basierte Therapien sehr hoch sind.

In diesem Zusammenhang hatten wir bereits in der Vergangenheit auf eine Kosten-Nutzen-Analyse für das Tafamidis zur Behandlung der ATTR-CM aus den USA verwiesen: In einer sehr umfangreichen Analyse hatten Kazi et al.<sup>5</sup> unter Betrachtung a) der zentralen Ergebnisse der ATTR-ACT-Studie und b) der damaligen Jahrestherapiekosten in Höhe von 225.000 \$ für Tafamidis in den USA entsprechende Modellierungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Tafamidis durchgeführt. Für den Einsatz von Tafamidis bei Patienten mit ATTR-CM ergaben sich dabei Kosten in Höhe von 880.000 \$ pro „quality-adjusted life-year gained“ (QALY). Bei neu eingeführten Arzneimitteln werden Kosten von bis zu 100.000 \$ pro QALY weithin als akzeptabel angesehen. Diese orientierende QALY-Vorgabe erreicht Vutrisiran mit ca. 300.000 EUR Jahrestherapiekosten (derzeit) nicht.

## 8) Zusammenfassung

Es besteht weiterhin ein hoher Bedarf für neue und wirksamere Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der ATTR-CM, da bisherige Langzeitdaten zum Tafamidis a) eine kardiale Krankheitsprogression trotz Tafamidis-Therapie nach ca. 2 Jahren Therapiedauer nahelegen - mit konsekutiv weiterhin hoher Mortalität bei Patienten mit ATTR-CM trotz Tafamidis-Therapie und b) bisherige TTR-stabilisierende Ansätze keinen kausal-kurativen Therapieansatz darstellen.

In seiner Dossier-Bewertung A25-93 kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafamidis) ergibt und ein Zusatznutzen nicht belegt sei, da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen bzw. vorgelegt wurden. Dieser Einschätzung des IQWiG stimmen wir zu – zumal auch das pU selbst ausführlich erläutert, dass keine ausreichend gepowerten Studiendaten vorliegen, die einen direkten bzw. sauberen Vergleich zwischen Vutrisiran und Tafamidis ermöglichen.

Der Einschätzung des pU, dass hinsichtlich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Tafamidis über die Vutrisiran-Monotherapie hinaus keine Schlussfolgerungen getroffen werden können, können wir in dieser pauschalen Form nicht uneingeschränkt zustimmen – auch wenn der Hinweis des pU, dass es zu unklaren Ergebnis-Verzerrungen gekommen wäre, da nicht genau bekannt sei, wie lange die Pat. mit einer Tafamidis-Hintergrundtherapie diese Therapie wirklich schon hatten, formal berechtigt ist. Die bisher verfügbaren Daten unterstützen unsere Einschätzung, dass der Vutrisiran-Nutzen in der Monotherapie-Population ohne Tafamidis-Hintergrundtherapie deutlicher ausfällt als in der Gesamt-Population mit Tafamidis-Hintergrundtherapie. Es ist zudem zu erwarten, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus Vutrisiran und einem TTR-Stabilisator einen additiven bzw. synergistischen Effekt bei der Behandlung der ATTR-CM haben dürfte.

Nichtsdestotrotz muss unterstrichen werden, dass die Studienpopulation in Helios-B in der Tat „repräsentativ für heutige Patienten ist“, da die Pat. der Helios-B-Studie im Schnitt in einem früheren Krankheitsstadium diagnostiziert wurden als in der ATTR-ACT- oder ATTRibute-CM-Studie und zusätzlich auch noch eine umfassende Hintergrundtherapie aufwiesen. Umso beachtlicher ist die Tatsache, dass alle prädefinierten primären und sekundären Endpunkte –

---

<sup>5</sup> Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, Yeh RW, Arnold SV, Sperry BW, Maurer MS, Shah SJ. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Apr 14;141(15):1214-1224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.

sowohl in der Gesamt- als auch in der Monotherapie-Population i.R. der Helios-B-Studie überzeugend erzielt wurden.

Des Weiteren ist es aus klinischer Sicht sehr wichtig, dass zur Behandlung einer ATTR-CM eine Substanz zur Verfügung steht, deren individuelle Wirksamkeit anhand der Reduktion des TTR-Serumspiegels überprüft und die auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann bzw. auch die krankheitsbedingte Verschlechterung der Nierenfunktion bremst.

Wir erwarten, dass sich die Verfügbarkeit eines weiteren Produkts - mit einem ganz neuartigen Therapieansatz im Vergleich zu den bisherigen TTR-Stabilisatoren – für die Behandlung von Patienten mit ATTR-CM langfristig auch auf die Therapiekosten auswirken und zu einer Abnahme der bisher hohen Therapiekosten führen wird.

## **9) Autoren**

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

### [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. \(DGK\)](#)

Prof. Dr. Ali Yilmaz, Münster (federführend)

PD Dr. Caroline Morbach, Würzburg

Prof. Dr. Ingrid Kindermann, Homburg

Prof. Dr. Tim Friede, Göttingen

Dr. Victoria Johnson, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Roman Pfister, Köln

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Göttingen

Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt am Main

### [Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. \(DGIM\)](#)

Prof. Dr. med. Georg Ertl, Würzburg