Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält Vutrisiran-Natrium entsprechend 25 mg Vutrisiran in 0,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis gelbe Lösung (pH-Wert ca. 7, Osmolalität 210 bis 390 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Bei Patienten, die Amvuttra erhalten, wird zu einer Ergänzung von Vitamin A in einer Dosis von ungefähr 2 500 IE bis 3 000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) geraten (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patienten mit leichter (Gesamtbilirubin ≤ 1 × obere Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) > 1 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittelschwerer (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebiger AST-Wert) Leberfunktionsstörung. Vutrisiran wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 ml/Min/1,73 m^2) erforderlich. Vutrisiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Amvuttra ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

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

Dieses Arzneimittel ist gebrauchsfertig und nur zur Einmalanwendung bestimmt.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Mangel

Durch Reduktion des Transthyretin (TTR)-Proteins im Serum führt die Behandlung mit Amvuttra zu einer Verringerung der Vitamin-A-Spiegel (Retinol) im Serum (siehe Abschnitt 5.1). Vor Einleitung einer Therapie mit Amvuttra sollten Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und okuläre Symptome oder Krankheitszeichen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels untersucht und beurteilt werden.

Patienten, die Amvuttra erhalten, sollten Vitamin-A in einer Dosierung von ungefähr 2 500 IE bis 3 000 IE pro Tag (jedoch nicht mehr) erhalten, um das potenzielle Risiko okulärer Symptome aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome entwickelt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder -perforation.

In den ersten 60 Tagen der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Verbindung stehen. Vor der Einleitung einer Therapie mit Amvuttra muss daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn eine Frau beabsichtigt schwanger zu werden, sollten Amvuttra und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt, und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; sie sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als 12 Monate lang vermindert sein.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte Amvuttra abgesetzt werden, (siehe Abschnitt 4.6). Es kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, ob eine Vitamin-A-Ergänzung im ersten Trimenon einer ungeplanten Schwangerschaft fort- oder abzusetzen ist. Wenn die Vitamin-A-Ergänzung fortgesetzt wird, sollte die tägliche Dosis 3 000 IE pro Tag nicht überschreiten, da es für die Anwendung höherer Dosen keine Daten gibt. Im zweiten und dritten Trimenon sollte die Ergänzung mit 2 500 IE bis 3 000 IE Vitamin A wieder aufgenommen werden,

wenn sich der Vitamin A-Spiegel im Serum noch nicht normalisiert hat, da im dritten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-A-Mangel besteht.

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Ergänzung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiter Amvuttra erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Amvuttra ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Vitamin-A-Ergänzung auf einen Wert über 3 000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Retinolkonzentrationen im Plasma korrigiert; eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Amvuttra reduziert den Vitamin-A-Spiegel im Serum. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel können mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor der Einleitung der Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Amvuttra und die Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich normalisiert haben, bevor die Frau versucht, schwanger zu werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Dosis Amvuttra mehr als 12 Monate lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Amvuttra bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichenen Vitamin-A-Spiegel sollte Amvuttra während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A- (siehe Abschnitt 4.4) und TSH-Spiegels (thyroidstimulierendes Hormon) erfolgen. Der Fötus muss engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vutrisiran in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Vutrisiran beim Tier in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Amvuttra auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Amvuttra wurde anhand der Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien der Phase III charakterisiert. Die in den zusammengefassten Datensätzen der HELIOS-A- und HELIOS-B-Studie berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Nebenwirkungen sind als bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA unter der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) aufgelistet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß der folgenden Kategorie dargestellt: Häufig (≥1/100, <1/10).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leberfunktionstests

In der HELIOS-B-Studie zeigten 97 der mit Amvuttra behandelten Patienten (30 %) und 78 der mit Placebo behandelten Patienten (24 %) leichte Anstiege der Alaninaminotransferase (ALT) über den oberen Normalwert (ULN) hinaus bis unter oder gleich 3 × ULN. Alle mit Amvuttra behandelten Patienten mit leichten ALT-Anstiegen waren asymptomatisch und die Mehrheit zeigte eine Normalisierung der ALT-Werte unter fortgesetzter Behandlung.

Immunogenität

In den Studien HELIOS-A und HELIOS-B entwickelten 4 (3,3 %) bzw. 1 (0,3 %) der mit Amvuttra behandelten Patienten Anti-Drug-Antikörper (ADA). In beiden Studien waren die ADA-Titer niedrig und vorübergehend, und es gab keine Anzeichen für Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder die pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Profile von Vutrisiran.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten je nach medizinischer Indikation auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin zu überwachen und auf angemessene Weise symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX18

Wirkmechanismus

Amvuttra enthält Vutrisiran, eine chemisch stabilisierte doppelsträngige kleine interferierende Ribonukleinsäure (siRNA), die spe-

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Amvuttra gemeldet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle[a]	Häufig
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig

[a] Zu den gemeldeten Symptomen zählten Kontusion, Erythem, Schmerz, Pruritus und Wärme. Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, vorübergehend und führten nicht zum Behandlungsabbruch.

ziell auf Varianten von Transthyretin (*TTR*)-Boten-RNA (mRNA) und/oder deren Wildtyp abzielt und kovalent an einen Liganden gebunden ist, der aus drei *N*-Acetylgalactosamin(GalNAc)-Resten besteht, 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 Serumspiegel von Varianten- und amyloidogenen Wildtyp-TTR-Proteinen im Serum führt, und damit zu einer Verringerung der Ablagerung von TTR-Amyloid im Gewebe.

Pharmakodynamische Wirkungen

In HELIOS-A war der mittlere TTR-Serumspiegel bereits an Tag 22 rapide reduziert, wobei bis Woche 6 eine mittlere Reduktion des TTR-Spiegels im Nahezu-Steady-State um 73 % erzielt wurde. Bei wiederholter Gabe von 25 mg einmal alle 3 Monate betrug die mittlere Reduktion des TTR-Serumspiegels nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung 83 % bzw. 88 %. Unabhängig von Genotyp (V30M oder Nicht-V30M), vorheriger Anwendung von TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit wurden jeweils ähnliche TTR-Reduktionen erzielt.

In HELIOS-B stimmte das Profil der mittleren Serum-TTR-Reduktion mit dem in HELIOS-A beobachteten überein und war in allen untersuchten Subgruppen (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, Anti-Drug-Antikörper-Status [ADA], Art der ATTR-Erkrankung [Wildtyp oder erblich], NYHA-Klasse und Anwendung von Tafamidis bei Baseline) ähnlich.

Serum-TTR ist ein Träger von Retinol-bindendem Protein 4, das der wichtigste Träger von Vitamin A im Blut ist. In HELIOS-A reduzierte Amvuttra die Vitamin-A-Spiegel im Serum, mit mittleren Reduktionen der Spitzen- und Talkonzentrationen im Steady-State von 70 % bzw. 63 % (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). In HELIOS-B entsprachen die Reduktionen des Serum-Vitamin-A den in HELIOS-A beobachteten Werten.

In HELIOS-B zeigten NT-proBNP und Troponin I, kardiale Biomarker im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz bei mit Amvuttra behandelten Patienten eine relative Stabilität hinsichtlich der medianen Veränderung von Baseline bis Monat 30 in der Gesamtpopulation (NT-proBNP: 9 % Anstieg; Troponin I: 10 % Rückgang), während sich die Werte bei Placebo-Patienten verschlechterten (NT-proBNP: 52 % Anstieg; Troponin I: 22 % Anstieg). In der Monotherapie-Population zeigten sich konsistente Trends.

In HELIOS-B zeigten zentral ausgewertete Echokardiogramme in der Gesamtpopulation eine Reduktion der linksventrikulären Wanddicke (Unterschied beim LS-Mittelwertmittlere Differenz der linken Ventrikelwand: –0,4 mm [95 %-KI –0,8, –0,0]) und der longitudinalen Dehnung (Unterschied beim LS-Mittelwertmittlere Differenz der linken Ventrikelwand: –1,23 % [95 %-KI –1,73, –0,73]) zugunsten von Amvuttra im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse in der Monotherapie-Population waren konsistent.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie

Die Wirksamkeit von Amvuttra wurde in einer globalen, randomisierten, offenen klinischen Studie (HELIOS-A) bei erwachsenen Patienten mit hATTR-PN untersucht. Die Patienten 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. 97 % der mit Amvuttra behandelten Patienten schlossen mindestens 18 Monate der ihnen zugewiesenen Behandlung (Vutrisiran oder Patisiran) ab. Die Wirksamkeitsbeurteilungen basierten auf einem Vergleich des Vutrisiran-Arms der Studie mit einer externen Placebo-Gruppe (Placebo-Arm der Phase-III-Studie APOLLO), die eine ähnliche Population von Patienten mit hATTR-PN umfasste. Die Bewertung der Nichtunterlegenheit der Reduktion des Serum-TTR basierte auf dem Vergleich des Vutrisiran-Arms mit dem studieninternen Patisiran-Arm.

Das mediane Alter der Patienten, die Amvuttra erhielten, betrug bei Baseline 60 Jahre (Bereich: 34 bis 80 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 auf und hatten einen frühen Symptombeginn (Alter < 50 Jahre). 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).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des *modified Neuropathy Impairment Score* +7, (mNIS+7) von Baseline bis Monat 18. Dieser Endpunkt ist eine zusammengesetzte Messgröße aus motorischer, sensorischer und autonomer Neuropathie inklusive Beurteilungen von motorischer Kraft und Reflexen, quantitativer sensorischer Testung, Nervenleitungsgeschwindigkeit-Test und posturalem Blutdruck. Die Punkteskala reicht von 0 bis 304 Punkten, wobei eine zunehmende Punktezahl eine sich verschlimmernde Einschränkung anzeigt.

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 Behandlung mit Amvuttra in der Studie HELIOS-A zeigte statistisch signifikante Verbesserungen bei allen gemessenen Endpunkten (Tabelle 2 und Abbildung 1) von Baseline bis Monat 9 und 18 im Vergleich zur externen Placebo-Gruppe der APOLLO-Studie (alle $p < 0{,}0001$).

Die zeitlich gemittelte prozentuale Reduktion der TTR-Talspiegel bis Monat 18 betrug 84,7 % bei Vutrisiran und 80,6 % bei Patisiran. Die prozentuale Reduktion der TTR-Serumspiegel im Vutrisiran-Arm war bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Arm der Studie (gemäß vorab definierter Kriterien) nicht unterlegen, mit einem medianen Unterschied von 5,3 % (95 % KI 1,2 %; 9,3 %).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4 und Abbildung 1 auf Seite 5

Patienten, die Amvuttra erhielten, zeigten einen ähnlichen Nutzen im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des mNIS+7 und des Norfolk QoL-DN Gesamtscores nach Monat 9 und Monat 18 in allen Subgruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, NIS-Score, V30M-Genotypstatus, vorheriger Anwendung von TTR-Stabilisatoren, Krankheitsstadium sowie Patienten mit oder ohne vordefinierte Kriterien für kardiale Beteiligung.

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 und 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.

Zentral ausgewertete Echokardiogramme zeigten Veränderungen der Dicke der linksventrikulären Wand (Unterschied beim LS-Mittelwert: –0,18 mm [95 % KI –0,74; 0,38]) und des longitudinalen Strains (Unterschied beim LS-Mittelwert: –0,4 % [95 % KI –1,2; 0,4]) bei Amvuttra-Behandlung im Vergleich zu Placebo.

wtATTR- oder hATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie

Die Wirksamkeit von Amvuttra wurde in einer globalen, randomisierten, doppelblinden,

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] Behandlungs-unterschied, 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-Gehtest (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-Gehtest (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/m^2) multipliziert mit Serumalbumin (g/l); eine höhere Zahl zeigt einen besseren Ernährungszustand an.

[f] Eine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

placebokontrollierten klinischen Studie (HELIOS-B) an erwachsenen Patienten mit ATTR-CM nachgewiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal alle drei Monate 25 mg Amvuttra subkutan oder ein entsprechendes Placebo. Bei Baseline erhielten 40 % der Patienten Tafamidis. Die Behandlungszuweisung erfolgte stratifiziert nach Tafamidis-Anwendung bei Baseline, Art der ATTR-Erkrankung (wtATTR- oder hATTR-Amyloidose), Schweregrad der Erkrankung bei Baseline und Alter (NYHA-Klasse I oder II und Alter < 75 Jahre versus alle anderen).

Bei Baseline lag das mediane Alter der Patienten, die Amvuttra erhielten, bei 77 Jahren (Bereich: 45 bis 85 Jahre), und 92 % waren männlich. 85 % der Patienten waren Kaukasier, 7 % Schwarze oder Afroamerikaner und 6 % Asiaten. 89 % der Patienten litten an wtATTR-Amyloidose und 11 % an hATTR-Amyloidose. Gemäß der NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz hatten 15 % der Patienten Klasse I, 77 % Klasse II und 8 % Klasse III und befanden sich im NAC ATTR-Stadium 1 oder 2. Patientendemografie und Krankheitsmerkmale zu Beginn waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das kombinierte Ergebnis aus Gesamtmortalität und rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen (stationäre Aufenthalte wegen kardiovaskulärer Erkrankung und Besuche in der Notaufnahme wegen akuter Herzinsuffizienz [UHF, urgent heart failure]) während des doppelblinden Behandlungszeitraums von bis zu 36 Monaten, ausgewertet für die Gesamtpopulation und für die Monotherapie-Population (definiert als Patienten, die zu Studienbeginn kein Tafamidis erhielten).

Amvuttra führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung des Risikos der Gesamtmortalität und rezidivierender kardiovaskulärer Ereignisse in der Gesamt- und Monotherapie-Population von 28,2 % bzw. 32,8 % (Tabelle 3). Etwa 77 % aller Todesfälle in HELIOS-B waren kardiovaskulär bedingt. Die Rate sowohl der kardiovaskulären als auch der nicht kardiovaskulären Todesfälle war bei mit Amvuttra behandelten Patienten niedriger als bei Patienten, die Placebo erhielten. Von der Gesamtzahl der kardiovaskulären Ereignisse waren 87,9 % kardiovaskulär bedingte stationäre Aufenthalte und 12,1 % Besuche in der Notaufnahme wegen akuter Herzinsuffizienz. Eine Kaplan-Meier-Kurve, welche die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder die Gesamtmortalität zeigt, ist in Abbildung 2 dargestellt.

Beide Komponenten des primären kombinierten Endpunkts trugen jeweils einzeln zum Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation und in der Monotherapie-Population bei (Tabelle 3).

In der sekundären Endpunktanalyse der Gesamtmortalität, die Daten bis Monat 42, einschließlich des doppelblinden Zeitraums und bis zu weitere 6 Monate Überlebensdaten für alle Patienten, umfasste, führte Amvuttra zu einer 35,5%igen Reduktion des Sterberisikos im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation (Hazard Ratio: 0,645; 95 %-KI: 0,463; 0,898; $p = 0{,}0098$) und zu einer 34,5%igen Reduktion in der Monotherapie-Population (Hazard Ratio: 0,655; 95 %-KI: 0,440; 0,973; $p = 0{,}0454$).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5 und Abbildung 2 auf Seite 6

In allen vorab festgelegten Subgruppen der Gesamtpopulation und der Monotherapie-Population fielen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den primären kombinierten Endpunkt zugunsten von Amvuttra aus. In der Subgruppe der Patienten mit Tafamidis-Hintergrundtherapie führte Amvuttra zu einer 21,5%igen numerischen Reduktion des Risikos für Gesamtmortalität und rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio: 0,785; 95 %-KI: 0,511; 1,207) (Abbildung 3).

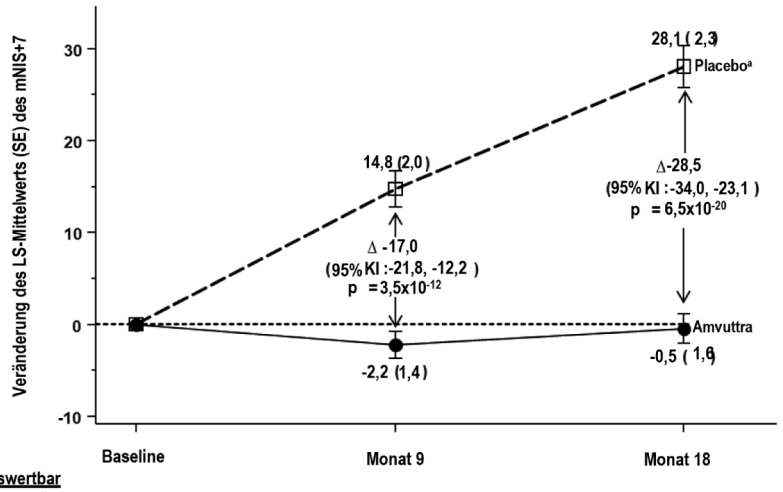
Siehe Abbildung 3 auf Seite 6

Die Behandlungseffekte von Amvuttra auf die funktionelle Kapazität, den vom Patienten berichteten Gesundheitszustand und die Lebensqualität sowie die Schwere der Symptome der Herzinsuffizienz wurden anhand der Veränderung gegenüber Baseline bis Monat 30 im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS)-Scores bzw. der NYHA-Klasse beurteilt. Der KCCQ-OS umfasst vier Domänen: Gesamtsymptome (Symptomhäufigkeit und Symptombelastung), körperliche Einschränkung, Lebensqualität und soziale Einschränkung. Der Gesamtscore und die Domänenscores reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen.

Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Amvuttra wurde für die 6-MWT-Distanz, den KCCQ-OS-Score und die stabile oder verbesserte NYHA-Klasse sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Monotherapie-Population beobachtet (Tabelle 4), mit konsistenten Ergebnissen über alle untersuchten Subgruppen hinweg. Der Behandlungseffekt auf den KCCQ-OS-Score war über alle vier Domänenwerte hinweg konsistent.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Abbildung 1: Veränderung des mNIS+7 gegenüber Baseline (Monat 9 und Monat 18)



Nicht auswertbar	Baseline	Monat 9	Monat 18
Placebo[a]	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

Eine Abnahme des mNIS+7 zeigt eine Verbesserung an.
Δ zeigt den Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen an, dargestellt als Unterschied des LS-Mittelwerts (95 % KI) für AMVUTTRA – externes Placebo
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.
[a] Externe Placebogruppe aus der randomisierten kontrollierten Studie APOLLO

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vutrisiran eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei hATTR-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amvuttra wurden durch Messung der Plasmaspiegel und Urinkonzentrationen von Vutrisiran charakterisiert.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Vutrisiran schnell resorbiert, mit einer Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) von 3,0 (Bereich: 2,0 bis 6,5) Stunden. Beim empfohlenen Dosierungsschema von 25 mg einmal alle 3 Monate subkutan betrugen die mittleren (% Variationskoeffizient [%VK]) Spitzenkonzentrationen im Steady-State (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 Stunden (AUC_{0-24}) 0,12 µg/ml (64,3 %), bzw. 0,80 µg·h/ml (35,0 %). Nach wiederholter vierteljährlicher Gabe fand keine Akkumulation von Vutrisiran im Plasma statt.

Verteilung

Vutrisiran ist über den Konzentrationsbereich, der beim Menschen bei einer Dosis von 25 mg einmal alle 3 Monate subkutan beobachtet wurde, zu mehr als 80 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Vutrisiran war konzentrationsabhängig und nahm mit steigenden Vutrisiran-Konzentrationen ab (von 78 % bei 0,5 µg/ml auf 19 % bei 50 µg/ml). Die populationsbezogene Schätzung für das apparente Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment (Vd/F) von Vutrisiran beim Menschen betrug 10,2 l (% relativer Standardfehler [Relative Standard Error, RSE] = 5,71 %). Vutrisiran wird nach subkutaner Anwendung primär in die Leber verteilt.

Biotransformation

Vutrisiran wird in der Leber von Endo- und Exonukleasen in kurze Nukleotidfragmente verschiedener Größen metabolisiert. Beim Menschen wurden im Wesentlichen keine zirkulierenden Metaboliten gefunden. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Vutrisiran nicht von CYP450-Enzymen metabolisiert wird.

Elimination

Nach einer subkutanen Einzeldosis von 25 mg betrug die mediane apparente Plasmaclearance 21,4 (Bereich: 19,8; 30,0) l/h. Die mediane terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Vutrisiran betrug 5,23 (Bereich: 2,24 bis 6,36) Stunden. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 5 mg bis 300 mg lag der Anteil von über den Urin in unveränderter Form ausgeschiedenem Wirkstoff im Mittel bei 15,4 % bis 25,4 %, und die mittlere renale Clearance lag für Vutrisiran im Bereich von 4,45 l/h bis 5,74 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach subkutanen Einzeldosen über den Bereich von 5 mg bis 300 mg hinweg wurde gezeigt, dass die C_{max} von Vutrisiran dosisproportional ist, während die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe extrapoliert bis unendlich (AUC_{inf}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt der Dosisgabe bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{last}) etwas mehr als dosisproportional waren.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Populationsbasierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen bei gesunden Probanden und Patienten mit hATTR-Amyloidose (n = 202) zeigten einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen den

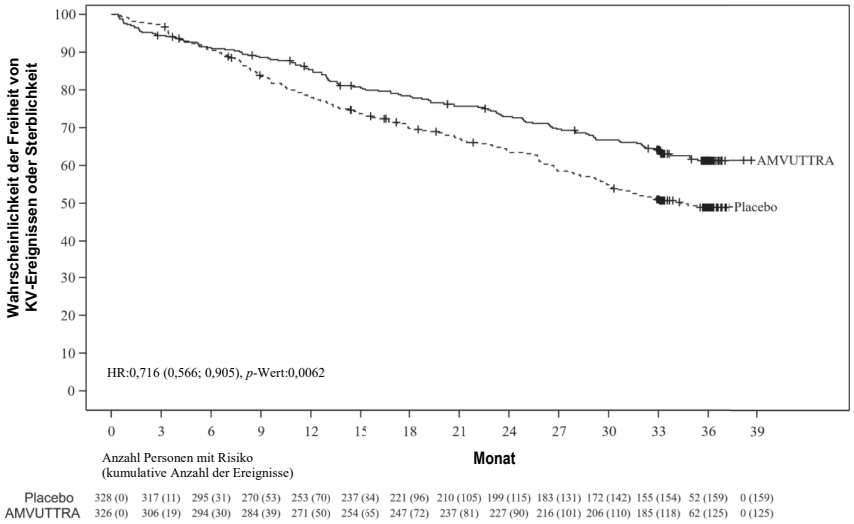
Tabelle 3: Primärer kombinierter Endpunkt und seine einzelnen Komponenten in HELIOS-B

Endpunkt		Gesamtpopulation		Monotherapie-Population	
		Amvuttra (N = 326)	Placebo (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebo (N = 199)
Primärer kombinierter Endpunkt[a]	Hazard Ratio (95 %-KI)[b] *p*-Wert[b]	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Komponenten des primären kombinierten Endpunkts					
Gesamtmortalität	Hazard Ratio (95 %-KI)[c]	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
KV-bedingte stationäre Aufenthalte und UHF-bedingte Notaufnahme-Besuche	Relative Risikorate (95 %-KI)[d]	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; KV = kardiovaskulär; UHF = urgent heart failure (akute Herzinsuffizienz)
Herztransplantationen und die Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems werden als Todesfälle behandelt. Todesfälle nach Studienabbruch werden in die Analyse der Gesamtmortalitätskomponente einbezogen.

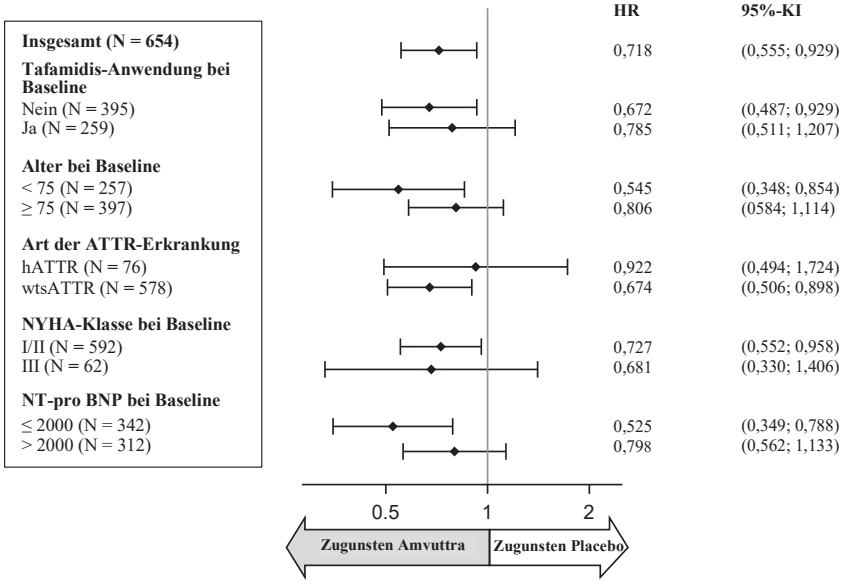
[a] Primärer kombinierter Endpunkt, definiert als kombiniertes Ergebnis aus Gesamtmortalität und wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen. Die Primäranalyse umfasste eine Nachbeobachtung aller Patienten über mindestens 33 Monate (und bis zu 36 Monate).
[b] Hazard Ratio (95 %-KI) und *p*-Wert basieren auf einem modifizierten Andersen-Gill-Modell.
[c] Hazard Ratio (95 %-KI) basiert auf einem Cox-proportionalen Hazard-Modell.
[d] Relative Risikorate (95 %-KI) basiert auf einem Poisson-Regressionsmodell.

Abbildung 2: Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis oder Gesamtmortalität (Gesamtpopulation)



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; KV = kardiovaskulär; HR: Hazard Ratio.
Herztransplantationen und die Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems werden als Todesfälle behandelt. Kaplan-Meier-Kurven werden unter Verwendung der inversen Gewichtungsmethode der Behandlungswahrscheinlichkeit an die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn angepasst. HR und 95 %-KI basieren auf einem Cox-proportionalen Hazard-Modell und der *p*-Wert basiert auf dem Log-Rank-Test.

Abbildung 3: Subgruppenanalysen des primären kombinierten Endpunkts (Gesamtpopulation)



Abkürzungen: ATTR = Transthyretin-Amyloidose; KI = Konfidenzintervall; hATTR = hereditäre Transthyretin-Amyloidose; HR = Hazard Ratio; NT-proBNP = N-terminales Prohormon des natriuretischen Peptids Typ B; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose.
HR und 95 %-KI basieren auf modifizierten Andersen-Gill-Modellanalysen.

prognostizierten Vutrisiran-Konzentrationen in der Leber und den Reduktionen des TTR-Spiegels im Serum. Die anhand des Modells prognostizierten medianen Reduktionen der Spitzen-, Tal- und Durchschnitts-TTR-Spiegel im Steady-State betrugen 88 %, 86 % bzw. 87 %, was eine minimale Variabilität von Spitzen- bis Talspiegeln über das Dosierungsintervall von 3 Monaten hinweg bestätigt. Eine Kovariatenanalyse wies auf eine ähnliche Reduktion der TTR-Spiegel bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder leichter Leberfunktionsstörung sowie beim Vergleich nach Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, vorheriger Anwendung von TTR-Stabilisatoren, Genotyp (V30M oder Nicht-V30M), Alter und Gewicht hin.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
In den klinischen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern oder der TTR-Reduktion im Steady-State nach Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit identifiziert.

Ältere Patienten
In der Studie HELIOS-A waren 46 (38 %) der mit Vutrisiran behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt; von diesen waren 7 (5,7 %) Patienten ≥ 75 Jahre alt. In der Studie HELIOS-B waren 299 (91,7 %) der mit Vutrisiran behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt, bei einem medianen Alter von 77,0 Jahren, und von diesen waren 203 (62,3 %) ≥ 75 Jahre alt. Bei den pharmakokinetischen Parametern oder der TTR-Reduktion im Steady-State gab es keine signifikanten Unterschiede.

Leberfunktionsstörung
Klinische Studien zeigten keine Auswirkung einer leichten (Gesamtbilirubin ≤ 1 × ULN und AST > 1 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittelschweren (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebiger AST) Leberfunktionsstörung auf die Vutrisiran-Exposition oder TTR-Reduktion im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Leberfunktion. Vutrisiran wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Klinische Studien zeigten keine Auswirkung einer leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 90 ml/Min/1,73 m^2) auf die Vutrisiran-Exposition oder TTR-Reduktion im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Vutrisiran wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

Die wiederholte einmal monatliche subkutane Verabreichung von Vutrisiran bei einer Dosis von ≥ 30 mg/kg führte bei Affen zu den erwarteten anhaltenden Reduktionen des zirkulierenden TTR (bis zu 99 %) und Vitamin A (bis zu 89 %), ohne offensichtliche toxikologische Befunde.

Nach wiederholter einmal monatlicher Gabe über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Ratten und 9 Monaten bei Affen spiegelten die leichten und einheitlichen, nicht schädlichen histologischen Veränderungen in der Leber (Hepatozyten, Kupffer-Zellen), den Nieren (Nierentubuli), Lymphknoten und an den Injektionsstellen (Makrophagen) die grundsätzliche Verteilung und Akkumulation von Vutrisiran wider. Bei Normalisierung auf eine vierteljährliche Dosisgabe und im Vergleich zu der erwarteten Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) wurden jedoch bei mehr als der 1 000- und 3 000-fachen Plasma-AUC keine Toxizitäten festgestellt.

Genotoxizität/Karzinogenität

Vutrisiran zeigte *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potenzial. Vutrisiran war bei Ratten und männlichen Mäusen nicht karzinogen. Bei weiblichen Mäusen, die Vutrisiran einmal monatlich in einer Dosierung von 3, 9 oder 18 mg/kg erhielten, wurde ein statistisch signifikanter dosisabhängiger Trend zu hepatozellulären Adenomen und Karzinomen beobachtet, wobei die Relevanz für den Menschen nicht bekannt ist. Bei Berücksichtigung aller Toxizitätsdaten wird das

Tabelle 4. Veränderung der 6-MWT-Distanz, des KCCQ-OS-Scores und der NYHA-Klasse in Monat 30 gegenüber Baseline

	Gesamtpopulation		Monotherapie-Population	
	Amvuttra (N = 326)	Placebo (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebo (N = 199)
6-MWT (Meter)				
Baseline, Mittel (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 30, LS-Mittelwert (SE)[a]	–45 (5)	–72 (5)	–60 (7)	–92 (6)
Behandlungsunterschied zu Placebo, LS-Mittelwert (95 %-KI) *p*-Wert[a,b]	26 (13; 40) < 0,0001		32 (14; 50) 0,0005	
KCCQ-OS (Punkte)				
Baseline, Mittel (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 30, LS-Mittelwert (SE)[a]	–10 (1)	–15 (1)	–11 (2)	–19 (2)
Behandlungsunterschied zu Placebo, LS-Mittelwert (95 %-KI) *p*-Wert[a,b]	6 (2; 9) 0,0008		9 (4; 13) 0,0003	
NYHA-Klasse				
% der Patienten mit stabiler oder verbesserter NYHA-Klasse im Monat 30	68	61	66	56
Unterschied zu Placebo, (%) (95 %-KI)[c] *p*-Wert[c]	9 (1; 16) 0,0217		13 (3; 22) 0,0121	

Abkürzungen: 6-MWT = Six-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest); KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS = least squares (kleinste Quadrate); KI = Konfidenzintervall; SD = standard deviation (Standardabweichung); SE = standard error (Standardfehler); NYHA = New York Heart Association

[a] Für fehlende Beurteilungen aufgrund von Todesfällen (einschließlich Herztransplantation und Platzierung eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems) sowie Gehunfähigkeit infolge des Fortschreitens der ATTR-Erkrankung (gilt nur für den 6-MWT) wurden die Daten aus der erneuten Stichprobenziehung der schlimmsten 10 % der beobachteten Veränderungen herangezogen.

[b] Geschätzt anhand des gemischten Modells für Messwiederholungen (mixed effect model repeated measures, MMRM).

[c] Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

karzinogene Potenzial von Vutrisiran als gering eingestuft.

Reproduktionstoxizität

Vutrisiran ist bei Ratten und Kaninchen nicht pharmakologisch aktiv, was den prädiktiven Wert dieser Untersuchungen begrenzt. Trotzdem hatte in einer kombinierten Studie an Ratten eine Einzeldosis eines rattenspezifischen Orthologs von Vutrisiran keine Auswirkungen auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung.

Wöchentliche subkutane Verabreichungen von Vutrisiran hatten bei mehr als dem 300-fachen der normalisierten MRHD keine Auswirkungen auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. In einer embryofetalen Studie mit täglicher subkutaner Verabreichung von Vutrisiran an trächtige Ratten wurden bei einer Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL) für das Muttertier von 10 mg/kg/Tag, die mehr als dem 300-fachen der normalisierten MRHD von 0,005 mg/kg/Tag entsprach, schädliche Wirkungen auf das Körpergewicht des Muttertiers und die Nahrungsaufnahme, eine erhöhte Inzidenz von Frühgeburten sowie Postimplantationsverluste beobachtet. Basierend auf einer schädlichen Abnahme des Körpergewichts der Föten von ≥ 10 mg/kg/Tag und Zunahme an Veränderungen am Skelett betrug die NOAEL von Vutrisiran für Föten 3 mg/kg/Tag, was dem 97-fachen der normalisierten MRHD entspricht.

In einer Studie zur embryofötalen Entwicklung an trächtigen Kaninchen wurden bei einer Vutrisiran-Dosis von ≤ 30 mg/kg/Tag, was mehr als dem 1900-fachen der normalisierten MRHD entspricht, keine Nebenwirkungen auf die embryofötale Entwicklung beobachtet.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung hatte eine subkutane Verabreichung von Vutrisiran alle 6 Tage bei einer NOAEL von 20 mg/kg, was mehr als dem 90-fachen der normalisierten MRHD entspricht, keine Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Phosphorsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer 29-G-Nadel aus Edelstahl und einem Nadelschutz.

Amvuttra ist in Packungen erhältlich, die eine Fertigspritze zur Einmalanwendung enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alnylam Netherlands B. V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND
Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

KONTAKTADRESSE IN ÖSTERREICH
Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1681/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

DE: Verschreibungspflichtig
AT: Rezept- und apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt