

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tafamidis gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Best supportive Care <sup>b, c, d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass den Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen.

#### Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Tafamidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT ATTR-ACT.

Die Studie ATTR-ACT ist eine multizentrische, doppelblinde, 3-armige RCT, in der 2 unterschiedliche Tafamidis-Dosierungen jeweils + BSC mit Placebo + BSC verglichen werden. Tafamidis stand dabei als Tafamidis-Meglumin entweder in einer Dosierung von 80 mg oder 20 mg zur Verfügung. Für die vorliegende Dossierbewertung wird der Arm mit einer Dosierung von 80 mg Tafamidis-Meglumin herangezogen. Der Arm mit einer Dosierung von 20 mg Tafamidis-Meglumin wird nachfolgend nicht berücksichtigt, da diese Dosierung nur für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen ist.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten musste eine Herzinsuffizienz vorliegen, die eine Behandlung mit einem Diuretikum erforderte. Die Herzinsuffizienz musste in die New York Heart Association (NYHA)-Klasse I bis III eingestuft sein. Das Vorliegen von Amyloid musste mittels einer Biopsie bestätigt worden sein.

Nach dem Screening wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Transthyretin (TTR)-Genotyp und NYHA-Klassifikation den Studienarmen randomisiert zugeteilt (Interventionsarm: 176 Patientinnen und Patienten; Vergleichsarm: 177 Patientinnen und Patienten).

Die Behandlung mit Tafamidis beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zu einer symptomatischen Begleittherapie, die z. B. die Behandlung der Herzinsuffizienz durch medikamentöse Begleittherapien umfasste. Eine Herz- und / oder Lebertransplantation sowie das Einsetzen einer mechanischen Kreislaufunterstützung war möglich, führte jedoch zum Therapieabbruch und es wurden nur noch der Vitalstatus und der Transplantationsstatus bis zu Monat 30 abgefragt.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Im Anschluss konnten die Patientinnen und Patienten an einer 60-monatigen Extensionsstudie teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten der Studie Tafamidis-Meglumin (20 mg bzw. 80 mg) oder je nach Verfügbarkeit Tafamidis als freie Säure (61 mg) erhielten. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten des ursprünglichen Placeboarms den beiden Tafamidisarmen randomisiert zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierung. Patientenrelevante weitere Endpunkte sind Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Belastbarkeit, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

In der Studie ATTR-ACT durften die Patientinnen und Patienten die 4 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis eingenommenen Arzneimittel in der Studie fortführen. Diuretika konnten während der ersten 4 Studienwochen noch angepasst werden. Der Beginn einer neuen Therapie nach Studienbeginn war den Patientinnen und Patienten möglich.

Insgesamt wird die in der Studie ATTR-ACT eingesetzte Begleittherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und Dyspnoe wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit sowie des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

#### ***Morbidität***

##### *Kardiovaskuläre Hospitalisierung*

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigt sich für die Gesamtpopulation auf Basis der Rate, nicht jedoch auf Basis der Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch für beide Operationalisierungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC. Für die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III ergibt sich für diesen Endpunkt dagegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

##### *Belastbarkeit (erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest [6MWT])*

Für den Endpunkt Belastbarkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

*Gesundheitszustand (erhoben mittels European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visueller Analogskala [VAS])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal TTR-Genotyp vor. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in der Effektrichtung und dem Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation, sodass das Merkmal für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]-Overall Summary Score [OSS])*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

***Nebenwirkungen***

*Gesamtraten SUEs und Abbruch wegen UEs*

Sowohl für den Endpunkt SUEs als auch für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Dyspnoe (bevorzugter Begriff [PT], UE)*

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe für die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC. Für die Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zeigt sich für diesen Endpunkt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Es ist fraglich, ob der Effekt für den Endpunkt Dyspnoe (PT, UE) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tafamidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC, die zum Teil abhängig vom Merkmal der NYHA-Klassifikation sind. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II und der NYHA-Klasse III.

#### ***Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II zu Studienbeginn***

Für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II zu Studienbeginn zeigen sich ausschließlich positive Effekte. Darunter sind Effekte mit beträchtlichem Ausmaß (Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung und Dyspnoe) und Effekte zu mehreren Endpunkten mit jeweils nicht quantifizierbarem Ausmaß. Für den Endpunkt Dyspnoe ist allerdings fraglich, ob der Effekt für diesen Endpunkt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher das Krankheitsbild der Grunderkrankung abbildet.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II zu Studienbeginn einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

#### ***Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn***

Für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte. Bei der Gesamtmortalität ergibt sich ein Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß. Weitere positive Effekte, jeweils mit einem nicht quantifizierbarem Zusatznutzen, ergeben sich bei den Endpunkten Belastbarkeit, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Demgegenüber steht jedoch ein geringerer Nutzen mit geringem Ausmaß beim Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung.

Insbesondere für die beiden Endpunkte Gesamtmortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen keine Subgruppenanalysen vom pU aufbereitet. In Anbetracht des negativen Effekts für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung und dass nicht für alle Endpunkte Subgruppenanalysen zum Merkmal NYHA-Klassifikation vorliegen, lässt sich nicht

einschätzen, ob für diese Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III überhaupt ein Vorteil oder sogar ein geringerer Nutzen besteht.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III zu Studienbeginn keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tafamidis.

Tabelle 3: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Best supportive Care <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I +II: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NYHA: New York Heart Association</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.