



IQWiG-Berichte – Nr. 1053

**Tafamidis  
(Transthyretin-Amyloidose mit  
Kardiomyopathie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-102  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.11.2020

## Interne Auftragsnummer

A20-102

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Henze

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anne-Kathrin Petri
- Nadia Abu Rajab
- Katharina Biester
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast

**Schlagwörter:** Tafamidis, Myokardkrankheiten, Nutzenbewertung, NCT01994889

**Keywords:** Tafamidis, Cardiomyopathies, Benefit Assessment, NCT01994889

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>21</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse .....	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	30
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>34</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	38
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>41</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	41
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	41
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>47</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	47
3.2.2 Verbrauch .....	48

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	48
3.2.6	Versorgungsanteile.....	48
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>50</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>51</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ATTR-ACT.....</b>	<b>59</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>60</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Weitere Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS) 67</b>	
<b>Anhang D</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>68</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis .....	3
Tabelle 3: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tafamidis .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis vs. BSC .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	12
Tabelle 8: Begleittherapien im Studienverlauf bei $\geq 15\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis BSC vs. Placebo + BSC .....	18
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	20
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	26
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	27
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	31
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	32
Tabelle 19: Subgruppen (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	33
Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	36
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC .....	38
Tabelle 22: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	40

Tabelle 23: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	49
Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	50
Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	51
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC..	61
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC.....	64
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC.....	65
Tabelle 29: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC .....	67

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	42
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität .....	59

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6 Minutes Walking Test (6-Minuten-Gehtest)
ACE	Angiotensin Converting Enzym (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)
BSC	Best supportive Care
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NT-proBNP	N-terminales Protein des natriuretischen Hirnpeptids
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSS	Overall Summary Score
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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.

## 2.2 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 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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 in 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>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tafamidis (Stand zum 15.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tafamidis (letzte Suche am 15.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Tafamidis (letzte Suche am 03.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
B3461028 (ATTR-ACT <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>e</sup>	ja [3,4]	ja [5-10]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ATTR-ACT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 90$ ) mit Wildtyp <sup>b</sup> - oder hereditärer <sup>c</sup> Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorerkrankung an Herzinsuffizienz<sup>d</sup>, die eine Behandlung mit einem Diuretikum erfordert</li> <li>▪ beim Screening eine NT-proBNP Konzentration <math>\geq 600</math> pg/ml</li> <li>▪ <math>&gt; 100</math> m beim 6MWT bei Screening</li> <li>▪ Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I-III</li> </ul>	Tafamidis 20 mg (N = 88) <sup>e</sup> Tafamidis 80 mg (N = 176) Placebo (N = 177)	Screening: bis zu 35 Tage  Behandlung: 30 Monate <sup>f</sup>  Nachbeobachtung: bis zu 28 Tage	48 Studienzentren in: Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich  12/2013–02/2018	primär: kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität oder kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen  sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Belastbarkeit, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. definiert durch alle folgenden Kriterien: Abwesenheit einer Variante des TTR-Genotyps; Nachweis von Herzbeteiligung durch Echokardiografie mit einer enddiastolischen interventrikularen Septumwanddicke <math>&gt; 12</math> mm; Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial; TTR-Vorläuferproteinidentifikation durch IHC, Szintigrafie oder Massenspektrometrie</p> <p>c. definiert durch jedes der folgenden Kriterien: Vorliegen eines mutierten TTR-Genotyps assoziiert mit Kardiomyopathie und mit Kardiomyopathie-Phänotyp; Nachweis von Herzbeteiligung durch Echokardiografie mit einer enddiastolischen interventrikularen Septumwanddicke <math>&gt; 12</math> mm; Vorliegen von amyloiden Ablagerungen im Biopsie-Gewebe, wie etwa Fettspirat, Speicheldrüse, medianes Bindegewebe der Nervenscheide oder kardial</p> <p>d. mit mindestens einem vorherigen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz oder klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz (ohne Krankenhausaufenthalt) manifestiert durch Anzeichen oder Symptome einer Volumenüberlastung oder erhöhtem intrakardialen Druck</p> <p>e. Der Behandlungsarm ist für die Bewertung nicht relevant, da die Dosierung 20 mg nur für Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen ist, und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten konnten nach Abschluss der Behandlung bis zu 60 Monate an einer Extensionsstudie teilnehmen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; hATTR-CM: hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; IHC: Immunhistochemie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NTproBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
ATTR-ACT	Tafamidis-Meglumin 80 mg <sup>a</sup> (4 x 20 mg Tafamidis-Weichkapseln), oral <sup>b</sup>	Placebo (4 x 20 mg Weichkapseln), oral <sup>b</sup>
	Therapieanpassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ verblindete Dosisreduktion auf 40 mg (2 x 20 mg Weichkapseln) bei Unverträglichkeit</li> <li>▪ Bei bestehender schlechter Tolerabilität konnte die Studienmedikation abgebrochen werden</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herz- und / oder Lebertransplantation</li> <li>▪ Einsetzen einer mechanischen Kreislaufunterstützung</li> <li>▪ Tafamidis</li> </ul>	
	<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NSAR: nur Acetylsalicylsäure, Etodolac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Nabumeton, Naproxen, Nimesulid, Piroxicam, Sulindac; andere NSAR bedürfen der Zustimmung des Sponsors oder der medizinischen Überwachung</li> <li>▪ weitere Arzneimitteln die als Standardversorgung gelten, bei stabiler Behandlung über 4 Wochen vor Studienbeginn (Diuretika konnten während der ersten 4 Studienwochen noch angepasst werden)</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diflunisal und jegliche Prüfpräparate (Absetzen 30 Tage vor Studienbeginn)</li> <li>▪ Tauroursodeoxycholat und Doxycyclin</li> <li>▪ Digitalis und Kalziumkanalblocker (z. B. Verapamil, Diltiazem)</li> </ul>	
a. andere Formulierung als in der Fachinformation [11]; laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 61 mg Tafamidis als freie Säure b. Die Einnahme sollte jeden Tag morgens zu einer konstanten Uhrzeit mit einem Glas Wasser erfolgen ohne die Kapseln zu zerkauen. BSC: Best supportive Care; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### Beschreibung der Studie 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 (siehe auch unten, Abschnitt „Anmerkung zur Formulierung von Tafamidis“). 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, und die Konzentration des N-terminalen Prohormons des natriuretischen Hirnpeptids (NT-proBNT) sollte  $\geq 600$  pg/ml betragen. Das Vorliegen von Amyloid musste mittels einer Biopsie bestätigt

worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten in der Lage sein mindestens 100 m im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückzulegen und die Herzinsuffizienz durfte nicht in die New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse IV eingeordnet sein.

Nach dem Screening wurden die Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Transthyretin (TTR)-Genotyp und NYHA-Klassifikation den Studienarmen randomisiert zugeteilt. In den Interventionsarm (80 mg Tafamidis-Meglumin) wurden 176 Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarm (Placebo) 177 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte grundsätzlich nach der Vorgabe der Fachinformation von Tafamidis [11]. Allerdings erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie 80 mg Tafamidis-Meglumin, während Tafamidis laut der Fachinformation in der vorliegenden Indikation als freie Säure in einer Dosierung von 61 mg zugelassen ist (weitere Erläuterung siehe Abschnitt „Anmerkung zur Formulierung von Tafamidis“).

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. Davon waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen (6 [3,4 %] Organtransplantationen und 2 [1,1 %] Implantationen mechanischer Kreislaufunterstützungen im Tafamidisarm vs. 5 [2,8 %] Organtransplantationen im Placeboarm). Es wird davon ausgegangen, dass Transplantationen für die anderen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kamen.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Im Anschluss an die Studie 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 Tafamidisarmen randomisiert zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie ATTR-ACT 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).

#### **Anmerkung zur Formulierung von Tafamidis**

Die in der Studie ATTR-ACT eingesetzte Dosierung von 80 mg Tafamidis-Meglumin weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab, wonach Tafamidis in der vorliegenden Indikation als freie Säure in einer Dosierung von 61 mg zugelassen ist [11].

Der pU erläutert in Modul 4 B, dass es sich bei den zugelassenen 61 mg Tafamidis als freie Säure um eine neue Darreichungsform handelt, die aus Sicht des pU bioäquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin sei. Der pU verweist hierzu auf 2 Bioäquivalenzstudien [12,13], in denen die Bioäquivalenz zu der 80 mg (4-mal 20 mg) Tafamidis-Meglumin Formulierung geprüft worden sei. Daten aus diesen Studien sind weder publiziert noch vom pU für das Dossier aufbereitet worden.

Nach den Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde die Bioäquivalenz zwischen 61 mg Tafamidis als freie Säure und 80 mg Tafamidis-Meglumin zwar im Gleichgewicht nach kumulierter Dosis („steady state“) gezeigt, nicht aber – wie laut der EMA für die Bewertung der Bioäquivalenz erforderlich – nach einer einzelnen Dosis [14]. Folglich ist aus Sicht der EMA die Bioäquivalenz strenggenommen nicht als überprüft anzusehen. Da die meisten Daten zur Wirksamkeit aus der Behandlung mit Tafamidis-Meglumin stammen, äußert die EMA ernsthafte Bedenken. Aufgrund der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität und aller vorliegenden Daten stimmt die EMA einer Zulassung von 61 mg Tafamidis als freier Säure in diesem speziellen Fall trotz der Bedenken zu.

Die in der Studie eingesetzte Formulierung (Meglumin statt freie Säure) führt zwar nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung, allerdings wird dies in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3).

#### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben über die im Studienverlauf erfolgten Begleittherapien bei  $\geq 15\%$  in einem der Studienarme sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Begleittherapien im Studienverlauf bei  $\geq 15\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Tafamidis + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Kategorie Begleittherapie</b>	<b>N<sup>b</sup> = 176</b>	<b>N<sup>b</sup> = 177</b>
<b>Begleittherapie<sup>a</sup></b>		
<b>Wirkstoffe<sup>a</sup></b>		
<b>Studie ATTR-ACT</b>		
Nicht medikamentöse Interventionen nach MedDRA, n (%)	157 (89,2)	145 (81,9)
Einsetzen eines Herzschrittmachers	28 (15,9)	25 (14,1)
Kardioversion	22 (12,5)	30 (16,9)
Einsetzen eines implantierbaren Defibrillators	18 (10,2)	26 (14,7)
Medikamentöse Begleittherapien nach WHODD <sup>c</sup> , n (%)	176 (100)	176 (100)
Analgetika		
Acetylsalicylsäure	64 (36,4)	73 (41,2)
Paracetamol	71 (40,3)	71 (40,1)
Anästhetika		
Lidocain	32 (18,2)	28 (15,8)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung		
Ceftriaxon	14 (8,0)	27 (15,3)
Gichtpräparate		
Allopurinol	57 (32,4)	56 (31,6)
Antithrombotische Mittel		
Acetylsalicylsäure	64 (36,4)	73 (41,2)
Apixaban	35 (19,9)	37 (20,9)
Heparin	28 (15,9)	35 (19,8)
Rivaroxaban	27 (15,3)	34 (19,2)
Warfarin	64 (36,4)	59 (33,3)
Betablocker		
Metoprolol	59 (33,5)	59 (33,5)
Säuren/Elektrolyte/Glucose/Vitamine		
Kalium	87 (49,4)	85 (48,0)
Natriumchlorid	27 (15,3)	27 (15,3)
Herztherapie		
Amiodaron	55 (31,3)	54 (30,5)
Diuretika		
Bumetanid	27 (15,3)	26 (14,7)
Eplerenon	23 (13,1)	27 (15,3)
Furosemid	135 (76,7)	138 (78,0)
Metolazon	27 (15,3)	46 (26,0)
Spironolacton	77 (43,8)	81 (45,8)
Torasemid	65 (36,9)	69 (39,0)

Tabelle 8: Begleittherapien im Studienverlauf bei  $\geq 15\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Kategorie Begleittherapie Begleittherapie <sup>a</sup> Wirkstoffe <sup>a</sup>	Tafamidis + BSC N <sup>b</sup> = 176	Placebo + BSC N <sup>b</sup> = 177
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen		
Omeprazol	29 (16,5)	31 (17,5)
Pantoprazol	38 (21,6)	53 (29,9)
Mittel gegen Obstipation		
Docusat	17 (9,7)	33 (18,6)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen		
Atorvastatin	41 (23,3)	43 (24,3)
Simvastatin	32 (18,2)	39 (22,0)
Schilddrüsentherapie		
Levothyroxin	43 (24,4)	34 (19,2)
Urologika		
Tamsulosin	30 (17,0)	36 (20,3)
Impfstoffe		
Influenza	24 (13,6)	29 (16,4)
Vitamine		
Colecalciferol	31 (17,6)	30 (16,9)
Multivitamine	35 (19,9)	35 (19,8)
<p>a. Ergebnisse ohne Anpassungen aus [5] übernommen  b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  c. Ein Arzneimittel kann mehreren ATC-Klassifikationen zugeordnet werden. Um Doppelnennungen zu vermeiden, wurde ein spezifisches Arzneimittel jeweils nur unter einem ATC aufgeführt.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary</p>		

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 durften während der ersten 4 Studienwochen noch angepasst werden. Der Beginn einer neuen Therapie nach Studienbeginn war möglich. Nicht erlaubt waren Begleittherapien unter Einsatz von Digitalisglykosiden und Kalziumkanalblockern. Aus dem Studienprotokoll gehen keine weiteren Vorgaben zu Therapieanpassungen hervor [4].

Die Patientinnen und Patienten in der Studie ATTR-ACT erhielten vielfältige Begleittherapien im Studienverlauf. Die in Tabelle 8 dargestellten Daten zur Begleittherapie beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe, aggregierte Anteile bezogen auf Wirkstoffklassen liegen nicht vor. Somit sind Doppelnennungen von Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen. Es liegen

keine vom pU aufbereiteten Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die medikamentöse oder nicht medikamentöse Begleittherapie im Studienverlauf optimiert wurde.

Es existieren keine Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten speziell mit ATTR-CM. In verschiedenen Publikationen liegen jedoch Therapieempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit Amyloidose und kardialer Ausprägung vor. In diesen nimmt die Behandlung der Herzinsuffizienzsymptomatik einen entscheidenden Stellenwert der Therapie ein [15-17]. Prinzipiell gelten dabei zwar die gleichen, allgemeinen Therapieempfehlungen wie für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. Allerdings werden nicht alle für die konventionelle medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzten Therapien auch bei der Behandlung von Erwachsenen mit Amyloidose und kardialer Ausprägung empfohlen. Die Therapieempfehlungen beruhen im vorliegenden Indikationsgebiet primär auf dem Einsatz von Diuretika [15-17]. Für Angiotensin-konvertierendes-Enzym(ACE)-Hemmer oder Betarezeptorenblocker wird darauf hingewiesen, dass sie für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM häufig ohne Wirkung sind, nicht gut vertragen werden oder zu einer symptomatischen Hypotonie führen können [15,16,18,19]. Insgesamt fehle die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Therapien bei Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM [16,17]. Die Therapieempfehlungen bei Arrhythmien schließen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Transplantation eines Herzschrittmachers) ein [16,19,20].

Es ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten der Studie ATTR-ACT im Studienverlauf begleitend mit einem Diuretikum behandelt wurden. Dies wird daraus abgeleitet, dass laut Einschlusskriterium der Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine vorherige Herzinsuffizienz hatten, die den Einsatz von Diuretika erforderlich macht oder machte, sowie aus den Angaben zu den während der Studie eingesetzten Diuretika-Wirkstoffen (siehe Tabelle 8). Gemäß den vorliegenden Angaben erhielten entweder keine oder zumindest weniger als 15 % der Studienpopulation einen ACE-Hemmer. Mindestens ein Drittel der Studienpopulation nahm im Studienverlauf einen Betablocker ein. Begründungen, inwieweit eine Therapie mit Betablockern bei den Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM trotz der oben beschriebenen Therapieempfehlungen indiziert war, legt der pU in Modul 4 B nicht vor. Damit bleibt unklar, aus welchen Gründen die Patientinnen und Patienten die Betablocker einnahmen. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten nahm im Studienverlauf das Antiarrhythmikum Amiodaron ein.

Die gemäß Studienprotokoll verbotenen Begleittherapien Digitalisglykoside und Kalziumkanalblocker werden aufgrund möglicher Toxizität durch eine Amyloid-Komplexierung nicht empfohlen [16-19,21]. Dieses Vorgehen entspricht den Therapieempfehlungen.

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

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Tafamidis + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N<sup>a</sup> = 176</b>	<b>N<sup>a</sup> = 177</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>Studie ATTR-ACT</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	75 (7,2)	74 (6,7)
Geschlecht [w / m], %	10 / 90	11 / 89
Raucherstatus, n (%)		
Kein Raucher	93 (52,8)	104 (58,8)
Aktueller Raucher	7 (4,0)	7 (4,0)
Ehemaliger Raucher	72 (40,9)	62 (35,0)
Unspezifiziert	4 (2,3)	4 (2,3)
Region, n (%)		
Europa	56 (31,8)	63 (35,6)
Nordamerika	109 (61,9)	108 (61,0)
Rest der Welt	11 (6,3)	6 (3,4)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	136 (77,3)	146 (82,5)
schwarz	26 (14,8)	26 (14,7)
asiatisch	11 (6,3)	5 (2,8)
andere	3 (1,7)	0 (0)
Systolischer Blutdruck (mmHG), MW (SD)		
liegend	115,6 (16,0)	115,1 (15,7)
stehend	116,4 (16,3)	115,9 (15,9)
Diastolischer Blutdruck (mmHG), MW (SD)		
liegend	69,8 (10,3)	70,2 (9,5)
stehend	70,4 (10,3)	71,0 (10,3)
NT-proBNP Level (pg/ml), Median [Min; Max]	3122 [392; 22 020] <sup>b</sup>	3161 [298; 16 787] <sup>b</sup>
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	0,93 (1,18)	1,23 (1,44)
NYHA-Klassifikation, n (%)		
Klasse I	16 (9,1)	13 (7,3)
Klasse II	105 (59,7)	101 (57,1)
Klasse III	55 (31,3)	63 (35,6)
Klasse IV	0 (0)	0 (0)
TTR-Genotyp, n (%)		
Wildtyp TTR	134 (76,1)	134 (75,7)
Mutiertes TTR	42 (23,9)	43 (24,3)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tafamidis + BSC N <sup>a</sup> = 176	Placebo + BSC N <sup>a</sup> = 177
Begleiterkrankungen <sup>c</sup> , n (%)	176 (100)	173 (97,7)
Herzerkrankungen	151 (85,8)	150 (84,7)
Vorhofflimmern	93 (52,8)	89 (50,3)
Stauungsinsuffizienz	40 (22,7)	49 (27,7)
Koronare Herzkrankheit	35 (19,9)	40 (22,6)
Gefäßerkrankungen	104 (59,1)	107 (60,5)
Hypertonie	90 (51,1)	84 (47,5)
Gastrointestinale Erkrankungen	68 (38,6)	75 (42,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	122 (69,3)	113 (63,8)
Hyperlipidämie	53 (30,1)	58 (32,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55 (31,3)	68 (38,4)
Chronische Nierenerkrankung	31 (17,6)	41 (23,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (47,2)	78 (44,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n <sup>d</sup> (%)	38 (21,6)	54 (30,5)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.  
b. Die Daten stammen aus der Publikation von Damy 2020 [6]. Da die in Modul 4 B angegebenen Werte unterhalb von 600 pg/ml (was als Einschlusskriterium festgelegt war) liegen, wird von einem Fehler in Modul 4 B ausgegangen.  
c. Relevante aktuelle Begleiterkrankungen zu Studienbeginn in  $\geq 20\%$  einer Behandlungsgruppe. Kodiert nach MedDRA-Version 20.1; Darstellung von Systemorganklassen und Preferred Terms; Ergebnisse ohne Anpassungen aus [5] übernommen  
d. Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen als Tod abbrechen

BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminales Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Patientenpopulation der Studie war im Mittel 75 Jahre alt und hauptsächlich männlich. Die Patientinnen und Patienten hatten zu 3 Vierteln eine Wildtyp-Amyloidose. Die Patientinnen und Patienten wiesen etwa zu 2 Dritteln eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und zu etwa 1 Drittel der NYHA-Klasse III auf. Ein geringer Anteil (unter 10 %) der Patientinnen und Patienten hatte eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I. Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV waren in der Studie nicht eingeschlossen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ATTR-ACT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ATTR-ACT als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B, dass gemäß deutscher und internationaler Leitlinien zur Behandlung der ATTR vor allem die symptomatische Standardversorgung der Herzinsuffizienz als nicht kausale Therapieoption zur Verfügung steht. Dementsprechend kann aus Sicht des pU davon ausgegangen werden, dass eine äquivalente Versorgung der Patientinnen und Patienten innerhalb der Zentren erfolgte.

Der pU weist zudem darauf hin, dass die Patientencharakteristika der Population der ATTR-ACT-Studie mit den Daten der retrospektiven Kohortenstudie ATTR-CM in Deutschland [22] auf Grundlage der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) verglichen wurden. Diese Datenbank enthält Daten aus dem deutschen Versorgungskontext.

Der pU gibt an, dass die Patientencharakteristika hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung zwischen der Studie ATTR-ACT und der Studie ATTR-CM in Deutschland vergleichbar sind und geht davon aus, dass die Resultate der Studie ATTR-ACT sich somit insgesamt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Darüber hinaus legt der pU keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - kardiovaskuläre Hospitalisierung
  - Belastbarkeit erhoben mittels 6MWT
  - Gesundheitszustand erhoben mittels European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visueller Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire(KCCQ)-Overall Summary Score (OSS)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Hospitalisierung <sup>a</sup>	Belastbarkeit (6MWT)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUE <sub>s</sub> <sup>b</sup>	Abbruch wegen UE <sub>s</sub> <sup>b</sup>	Dyspnoe (PT, UE)
ATTR-ACT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Eine Hospitalisierung lag vor, falls die Patientin oder der Patient ungeplant für mindestens 24 Stunden im Krankenhaus bleiben musste oder – falls keine genauen Zeitangaben für die Einweisung und Entlassung vorlagen – bei einem Wechsel des Datums. Die kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde anhand der Häufigkeit der Hospitalisierungen aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie andere kardiovaskuläre Ereignisse) erfasst. Der Endpunkt wurde von einem unabhängigen Komitee adjudiziert (Endpoint Adjudication Committee, EAC). Im Zweifelsfall wurde das Ereignis als kardiovaskulär klassifiziert, falls es einen Hinweis auf eine kardiovaskuläre Ursache gab, auch wenn die Informationen mehrdeutig waren.</p> <p>b. ohne Ereignisse der SOC Herzerkrankungen</p> <p>BSC: Best supportive Care; EAC: Endpoint Adjudication Committee; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest</p>								

### Anmerkung zur kardiovaskulären Hospitalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung sowohl die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis als auch die Häufigkeit der Ereignisse (Rate) herangezogen, da es für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Indikation sowohl relevant ist, die Vermeidung von kardiovaskulären Hospitalisierungen zu betrachten als auch die Reduzierung der Rate dieser Hospitalisierungen.

In der Studie ATTR-ACT beurteilte ein unabhängiges Bewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]), ob ein Todesfall oder eine Hospitalisierung kardiovaskulär bedingt war. Hierzu war in einer EAC-Charter definiert, welche Ereignisse als kardiovaskulär eingestuft werden. Insgesamt existieren 5 Versionen der EAC-Charters, die zwischen dem 27.11.2013 und 17.09.2016 in Kraft getreten sind. In diesen wurden unter anderem die Definitionen eines kardiovaskulär bedingten Todes, sowie einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und in einer späteren Änderung aufgrund anderer kardiovaskulärer Ereignisse geändert.

Für den Endpunkt der kardiovaskulären Mortalität beschreibt der pU in Modul 4 B, dass die Änderungen der Definitionen in den EAC-Charters entweder vor der ersten Fallbeurteilung erfolgt sind oder keinen Einfluss auf die Beurteilung des Ereignisses als kardiovaskulär oder nicht kardiovaskulär hatten, und somit den Endpunkt der kardiovaskulären Mortalität nicht beeinflussen würden. Der pU äußert sich nicht, ob bzw. welche Bedeutung die Änderungen für die Erfassung und die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierungen haben.

### **Anmerkung zu Responderanalysen zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Der pU legt in seinem Dossier für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels des Instruments KCCQ-OSS, Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte vor.

Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [23] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

In der vorliegenden Bewertung werden für den KCCQ-OSS mangels geeigneter Responderanalysen die stetigen Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte sind in Anhang C ergänzend dargestellt.

### **2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Hospitalisierung	Belastbarkeit (6MWT)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>	Dyspnoe (PT, UE)	
ATTR-ACT	N	N	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	N	N	N	N	N	
a. ohne Ereignisse der SOC Herzerkrankungen b. unklarer Einfluss der im Studienverlauf vorgenommenen Änderungen der Definitionen einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und in einer späteren Änderung aufgrund anderer kardiovaskulärer Ereignisse c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 30 bzw. großer Unterschied fehlender Werte zwischen den Behandlungsgruppen (21 % Tafamidis +BSC vs. 35 % Placebo +BSC BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest										

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, Abbruch wegen UEs und Dyspnoe wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Das entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein unklarer Einfluss der im Studienverlauf vorgenommenen Änderungen der Definitionen einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und in einer späteren Änderung aufgrund von anderen kardiovaskulären Ereignissen. Der pU stellt diesen Endpunkt ergänzend und ohne Einschätzung des Verzerrungspotenzials dar.

Abweichend vom pU wird für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Monat 30 bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC). Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit als niedrig.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tafamidis + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der eingeschlossenen Endpunkten sind, soweit verfügbar, in Anhang A dargestellt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>ATTR-ACT</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>b</sup>	176	n. e. 49 (27,8)	177	n. e. 72 (40,7)	0,65 [0,45; 0,93]; 0,020
kardiovaskuläre Mortalität <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	176	n. e. 40 (22,7)	177	n. e. 59 (33,3)	0,64 [0,43; 0,96]; 0,029
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrechen, gehen mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU). D. h. der Zeitpunkt des Studienabbruchs wird in der Analyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt (wie in der maßgeblichen Analyse des pU erfolgt) bzw. nicht als Zensierung gewertet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>ATTR-ACT</b>					
<b>Morbidity</b>					
kardiovaskuläre Hospitalisierung	176	0,49 [0,42; 0,57]	177	0,70 [0,62; 0,80]	0,70 [0,57; 0,85]; < 0,001
a. Mittlere Raten mit KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Poisson-Regression mit den Variablen Behandlung, TTR-Genotyp, NYHA-Klassifikation und den Interaktionstermen zwischen Behandlung und TTR-Genotyp sowie zwischen Behandlung und NYHA-Klassifikation; laut pU adjustiert nach der Beobachtungsdauer mit Behandlung. Dabei bleibt unklar, ob es sich um die Beobachtungs- oder Behandlungsdauer handelt.					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>ATTR-ACT</b>					
<b>Morbidity</b>					
kardiovaskuläre Hospitalisierung	176	96 (54,5)	177	107 (60,5)	0,90 [0,75; 1,08]; 0,287
<b>Nebenwirkungen</b>					
UES <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	176	170 (96,6)	177	173 (97,7)	-
SUES <sup>b</sup>	176	106 (60,2)	177	102 (57,6)	1,05 [0,88; 1,24]; 0,683
Abbruch wegen UES <sup>b</sup>	176	20 (11,4)	177	28 (15,8)	0,72 [0,42; 1,23]; 0,247
Dyspnoe (PT, UE)	176	29 (16,5)	177	55 (31,1)	0,52 [0,35; 0,77]; 0,001 <sup>c</sup>
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [24]).					
b. ohne Ereignisse der SOC Herzerkrankungen					
c. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell adjustiert bezüglich TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 30 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 30 MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>ATTR-ACT</b>							
<b>Morbidity</b>							
Belastbarkeit (6MWT) <sup>c</sup>	158	344,78 (120,28)	-54,77 (7,46)	152	353,26 (125,98)	-130,54 (9,80)	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	160	68,27 (18,36)	-3,43 (1,40)	160	66,48 (17,76)	-12,92 (1,62)	9,49 [6,05; 12,94]; < 0,001 Hedges' g: 0,60 [0,38; 0,83] <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
KCCQ-OSS <sup>c</sup>	163	67,12 (21,29)	-7,34 (1,50)	160	65,9 (21,74)	-20,82 (1,98)	13,48 [9,16; 17,80]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,28; 0,73] <sup>d</sup>
Domänen (ergänzend dargestellt)							
körperliche Einschränkung	161	69,21 (22,70)	-10,76 (1,65)	159	68,24 (24,18)	-22,61 (2,21)	11,86 [7,62; 16,09]
Symptome <sup>c</sup>	163	72,82 (20,49)	-5,44 (1,45)	160	72,1 (20,64)	-18,75 (2,32)	13,31 [8,46; 18,15]
soziale Einschränkung	158	63,64 (28,58)	-8,71 (2,35)	152	63,1 (28,97)	-24,70 (2,30)	15,98 [10,35; 21,62]
Lebensqualität	163	62,07 (25,08)	-1,52 (1,82)	160	59,98 (24,65)	-15,96 (2,38)	14,44 [9,61; 19,28]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung zu Monat 30 pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, TTR-Genotyp und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; positive Effekte ([Tafamidis + BSC] minus [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Tafamidis + BSC.</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf der MD und KI des MMRM</p> <p>e. Symptomlast und Symptommhäufigkeit</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest</p>							

Aufgrund der in der Studie ATTR-ACT von der Fachinformationen abweichenden Tafamidis-Formulierung wird die Aussagesicherheit herabgesetzt (siehe Abschnitt 2.3.2). Auf Basis der

verfügbaren Daten können folglich für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis einer anderen Operationalisierung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Kardiovaskuläre Hospitalisierung***

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigt sich für die Gesamtpopulation auf Basis der Rate, nicht jedoch auf Basis des Anteils 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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Endpunkts Gesamthospitalisierung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation ableitet.

### ***Belastbarkeit (erhoben mittels 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D 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 (siehe Abschnitt 2.4.4), 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittel KCCQ-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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Responderanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte“ einen Hinweis auf einen Zusatznutzen und auf Basis der Responderanalyse „Zeit bis zur Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte“ keinen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Gesamtraten SUEs und Abbruch wegen UEs***

##### *Operationalisierung*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen Auswertungen unter Ausschluss aller Ereignisse der SOC Herzerkrankungen vor.

##### *Ergebnisse*

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.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU als dieser auf Basis der von ihm herangezogenen Operationalisierung und unter Verwendung von Ereigniszeitanalysen zum selben Ergebnis kommt.

#### ***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 (siehe Abschnitt 2.4.4).

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.

Die Einschätzung zum Endpunkt Dyspnoe weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar das PT Dyspnoe auf Basis von Ereigniszeitanalysen heranzieht, allerdings gemeinsam mit weiteren UEs einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Tafamidis gegenüber der Vergleichstherapie ableitet.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden Subgruppen herangezogen:

- Geschlecht (weiblich/männlich)
- NYHA-Klassifikation (NYHA-Klasse I + II / NYHA-Klasse III)
- TTR-Genotyp (Wildtyp-TTR / Mutiertes TTR)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte kardiovaskuläre Hospitalisierung, Belastbarkeit, Gesundheitszustand und Dyspnoe (PT, UE) lagen zu den oben genannten potenziellen Effektmodifikatoren jeweils Subgruppenanalysen vor.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Gesamtraten der SUEs und Abbruch wegen UEs liegen zwar Subgruppenanalysen in Modul 4 B vor, nicht aber für die in der vorliegenden Nutzenbewertung für diese Endpunkte herangezogenen Operationalisierungen.

Tabelle 17, Tabelle 18 und Tabelle 19 stellen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Tafamidis + BSC mit Placebo + BSC dar.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	Rate [95 %-KI] <sup>a</sup>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	p- Wert <sup>a</sup>
<b>ATTR-ACT</b>						
<b>Kardiovaskuläre Hospitalisierungen</b>						
NYHA-Klassifikation						
NYHA-Klasse I + II	121	0,35 [0,29; 0,43]	114	0,71 [0,61; 0,83]	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
NYHA-Klasse III	55	0,99 [0,80; 1,21]	63	0,68 [0,53; 0,86]	1,46 [1,07; 2,00]	0,018
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 <sup>b</sup>
a. mittlere Raten mit KI (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Poisson-Regression mit den Variablen Behandlung, TTR-Genotyp, und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und TTR-Genotyp; adjustiert bezüglich der Behandlungsdauer.						
b. Poisson-Regression mit entsprechendem Interaktionsterm						
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin						

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>a</sup>
<b>ATTR-ACT</b>						
<b>Kardiovaskuläre Hospitalisierungen</b>						
NYHA-Klassifikation						
NYHA-Klasse I + II	121	53 (43,8)	114	70 (61,4)	0,71 [0,56; 0,91]	0,007
NYHA-Klasse III	55	43 (78,2)	63	37 (58,7)	1,33 [1,04; 1,71]	0,027
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 <sup>b</sup>
<b>Dyspnoe (PT, UE)</b>						
NYHA-Klassifikation						
NYHA-Klasse I + II	121	17 (14,0)	114	40 (35,1)	0,39 [0,24; 0,65] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
NYHA-Klasse III	55	12 (21,8)	63	15 (23,8)	0,94 [0,49; 1,83] <sup>c</sup>	0,865 <sup>c</sup>
Gesamt					Interaktion:	0,037 <sup>b</sup>
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [24])						
b. eigene Berechnung, Cochran's Q-Test						
c. generalisiertes lineares Modell adjustiert bezüglich TTR-Genotyp						
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 19: Subgruppen (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Werte	Änderung	N <sup>a</sup>	Werte	
Merkmal		Studien-	zu Monat		Studien-	zu Monat	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Subgruppe		beginn	30		beginn	30	
		MW (SD)	MW (SE) <sup>b</sup>		MW (SD)	MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>ATTR-ACT</b>							
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>c</sup></b>							
TTR-Genotyp							
Mutiertes TTR	37	67,29 (18,97)	-0,29 (2,75)	36	69,33 (17,92)	-25,89 (5,21)	25,59 [13,60; 37,59]; < 0,001 Hedges' g: 0,97 [0,48; 1,45] <sup>d</sup>
Wildtyp TTR	123	68,59 (18,23)	-3,63 (1,26)	124	65,57 (17,68)	-10,68 (1,91)	7,05 [3,42; 10,68]; < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,23; 0,74] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,004 <sup>e</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (Änderung zu Monat 30 pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, Visite und dem Interaktionsterm Behandlung und Visite</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte ([Tafamidis + BSC] minus [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Tafamidis + BSC.</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf der MD und KI des MMRM</p> <p>e. Cochran's Q-Test</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TTR: Transthyretin; VAS: visuelle Analogskala</p>							

## Morbidity

### Kardiovaskuläre Hospitalisierung

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal NYHA-Klassifikation vor, sowohl auf Basis der Rate als auch auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis. Für die Subgruppe NYHA-Klasse I + II liegt für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC gegenüber BSC. Für die Subgruppe NYHA-Klasse III liegt für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Daraus ergibt sich für diesen

Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tafamidis + BSC gegenüber BSC.

Der pU betrachtet die Subgruppen zur kardiovaskulären Hospitalisierung nicht.

### ***Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal TTR-Genotyp vor. Für beide Subgruppen zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zu Monat 30 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Tafamidis + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Dies und auch das Ausmaß stimmen für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein. Daher wird für den Endpunkt Gesundheitszustand das Merkmal TTR-Genotyp nicht weiter betrachtet.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser Effekt nur in der Subgruppe mit mutiertem TTR klinisch relevant ist. Übereinstimmend erachtet der pU die Effektmodifikation durch das Merkmal TTR-Genotyp als nicht fazitrelevant.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Dyspnoe (UE)***

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

Dies stimmt insofern mit dem Ergebnis des pU überein, als er die gleichen Effekte für die Subgruppen beschreibt. Allerdings erachtet er die Effektmodifikation für den Endpunkt Dyspnoe als nicht fazitrelevant und leitet stattdessen auf Basis der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und unter Verwendung von Ereigniszeitanalysen für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tafamidis ab.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Dyspnoe***

Auf Basis der vorliegenden Angaben ist nicht davon auszugehen, dass, die in den Endpunkt Dyspnoe eingehenden Ereignisse eher schwerwiegend / schwer sind. Deshalb wird der Endpunkt den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten zugeordnet.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Rate bzw. mittlere Veränderung zu Monat 30 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,65 [0,45; 0,93]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
kardiovaskuläre Hospitalisierung NYHA-Klasse I + II	Rate: 0,35 vs. 0,71 Ratenverhältnis: 0,49 [0,38; 0,64]; p < 0,001 Ereignisanteile: 43,8 % vs. 61,4 % RR: 0,71 [0,56; 0,91] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Ratenverhältnis: $KI_o < 0,75$ , Risiko $\geq 5$ % RR: $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich <sup>c</sup>
NYHA-Klasse III	Rate: 0,99 vs. 0,68 Ratenverhältnis: 1,46 [1,07; 2,00] Ratenverhältnis: 0,68 [0,50; 0,93] <sup>d</sup> p = 0,018 Ereignisanteile: 78,2 % vs. 58,7 % RR: 1,33 [1,04; 1,71] RR: 0,75 [0,58; 0,96] <sup>d</sup> p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Ratenverhältnis: $0,90 \leq KI_o < 1,00$ RR: $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering <sup>e</sup>
Belastbarkeit (6MWT)	Mittlere Veränderung: -54,77 vs. -130,54 MD: 75,77 [55,99; 95,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Mittlere Veränderung: -3,43 vs. -12,92 MD: 9,49 [6,05; 12,94] p < 0,001 Hedges' g: 0,60 [0,38; 0,83] <sup>f</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Rate bzw. mittlere Veränderung zu Monat 30 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	Mittlere Veränderung: -7,34 vs. -20,82 MD: 13,48 [9,16; 17,80]; p < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,28; 0,73] <sup>f</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	Ereignisanteile: 60,2 % vs. 57,6 % RR: 1,05 [0,88; 1,24] p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteile: 11,4 % vs. 15,8 % RR: 0,72 [0,42; 1,23] p = 0,247	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Dyspnoe (PT, UE) NYHA-Klassifikation NYHA-Klasse I + II	Ereignisanteile: 14,0 % vs. 35,1 % RR: 0,39 [0,24; 0,65]: p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
NYHA-Klasse III	Ereignisanteile: 21,8 % vs. 23,8 % RR: 0,94 [0,49; 1,83]; p = 0,865	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Die Einschätzung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse zum Ratenverhältnis (Ausmaß erheblich) und dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ausmaß gering)</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Die Einschätzung des Ausmaßes als gering ergibt sich aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse zum Ratenverhältnis (Ausmaß gering) und dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ausmaß gering)</p> <p>f. liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität<sup>a</sup>: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kardiovaskuläre Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ NYHA-Klasse I + II: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kardiovaskuläre Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ NYHA-Klasse III: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Belastbarkeit (6MWT): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)<sup>a</sup>: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dyspnoe (PT, UE) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ NYHA-Klasse I + II: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	–
<p>a. Für die in der Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierung dieses Endpunkts wurden für das Dossier keine Subgruppenanalysen für das Merkmal NYHA-Klassifikation aufbereitet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; UEs: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest</p>	

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 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tafamidis im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: 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 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; NYHA: New York Heart Association</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [11]. Demnach wird Tafamidis unter anderem angewendet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM.

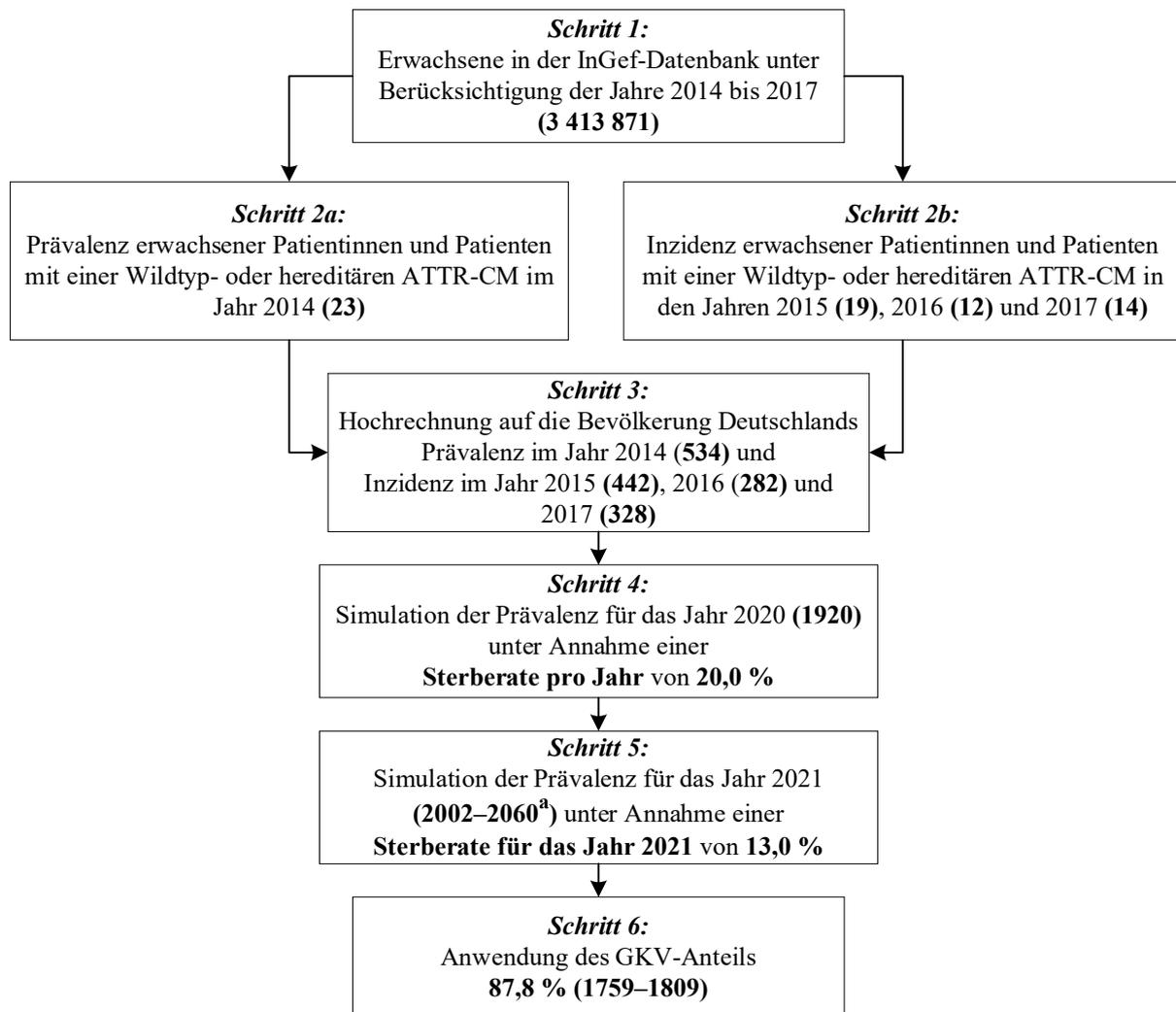
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine Lebertransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Tafamidis nicht in Betracht kommt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an (zielgerichteten) Therapiemöglichkeiten, die eine Verlängerung der Krankheitskontrolle ermöglichen, die Zahl der Hospitalisierungen reduzieren, das Gesamtüberleben verbessern, mit wenigen Nebenwirkungen verbunden und breit einsetzbar sind.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der – sofern nicht anders angegeben – Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Es handelt sich bei der Angabe um ein Konfidenzintervall

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung;

InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung bestimmt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM auf Basis der Inzidenz und Prävalenz mittels einer Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV. Diese fließen im Anschluss in eine Simulation ein, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu ermitteln. Dabei geht der pU seinen Ausführungen in Modul 3 B zufolge wie folgt vor:

**Schritt 1: Erwachsene in der InGef-Datenbank unter Berücksichtigung der Jahre 2014 bis 2017**

Zunächst zieht der pU eine Analyse von Daten einer Stichprobe von Versicherten der GKV auf Basis der Forschungsdatenbank des InGef heran. Die Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. 7,2 Millionen Versicherten aus ca. 70 verschiedenen deutschen Krankenkassen.

Für seine Untersuchung legt der pU einen Studienzeitraum von 2014 bis 2017 zugrunde. Laut Definition des pU muss bei einer diagnostizierten ATTR-CM für jedes Studienjahr eine Baselineperiode von 2 Jahren verfügbar sein, sodass zusätzlich die Daten der Jahre 2012 und 2013 berücksichtigt werden. Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM grenzt der pU zunächst alle Patientinnen und Patienten ein, die folgende Kriterien erfüllen:

- am 01.01. des betreffenden Studienjahres (2014 bis 2017)  $\geq 18$  Jahre alt
- vor dem betreffenden Studienjahr bereits mindestens 2 Jahre (Baselineperiode) und in dem betreffenden Studienjahr durchgängig bis zum Jahresende versichert oder verstorben
- kein Erhalt einer Chemotherapie oder Stammzelltherapie

Der pU ermittelt eine Anzahl von 3 413 871 Erwachsenen in der InGef-Datenbank, die die genannten Einschlusskriterien erfüllen.

**Schritt 2: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM im Jahr 2014 (2a) und Inzidenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in den Jahren 2015 bis 2017 (2b)**

Da es laut pU keine eindeutige Diagnose der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) gibt, verwendet er als Proxy die Kombination von separat gestellten Diagnosen, die eine Amyloidose und eine Kardiomyopathie enthalten. Der pU benennt eine enge, mittlere und breite Definition der Erkrankung. Zur Ermittlung der Zielpopulation zieht er ausschließlich die breite Definition heran, die jeweils alle laut pU infrage kommenden ICD-10-GM-Codierungen inklusive der weniger spezifischen Codierungen für Amyloidose und Kardiomyopathie umfasst.

Zur Inzidenz der ATTR-CM (Schritt 2b) zählt der pU Betroffene, bei denen mindestens 1 diagnostische Maßnahme (Details: siehe unten) der ATTR-CM abgerechnet wurde, die im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose durchgeführt worden sein musste, und die zusätzlich genau 1 der folgenden Kriterien erfüllten:

- beide Diagnosen (Amyloidose oder Kardiomyopathie) im jeweiligen Studienjahr, aber in keinem der betrachteten Vorjahre

- 1 der Diagnosen im jeweiligen Studienjahr und die andere Diagnose im Zeitraum der betrachteten Vorjahre

Zur Prävalenz der ATTR-CM (Schritt 2a) zählt der pU Betroffene,

- bei denen beide gesicherten Diagnosen im selben Quartal eines Studienjahres und in jedem Folgejahr dokumentiert wurden oder
- die im jeweiligen Studienjahr inzident waren.

Für die Diagnose einer Amyloidose berücksichtigt der pU folgende ICD-10-GM-Codierungen:

- E85.0, E85.1, E85.2, E85.4, E85.8, E85.9

Für die Diagnose einer Kardiomyopathie berücksichtigt der pU folgende ICD-10-GM-Codierungen:

- I42.2, I42.5, I42.8, I42.9, I43.1

Als diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM, die der pU für die Inzidenz heranzieht, definiert er die im folgenden aufgeführten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS):

- 1-497.0, 1-497.1, 1-497.2, 3-034, 3-052, 3-05g.2, 3-704, 3-705, 3-803, 3-824

Der pU berücksichtigt im Folgenden ausschließlich die Prävalenz für das Jahr 2014 sowie die Inzidenz der Jahre 2015 bis 2017, da diese die Grundlage seiner Simulation bilden.

Als Ergebnis gibt der pU für die Erwachsenen aus Schritt 1 eine Inzidenz von 19 (im Jahr 2015), 12 (im Jahr 2016) und 14 (im Jahr 2017) Patientinnen und Patienten an, die die genannten Kriterien im Sinne der breiten Definition einer ATTR-CM erfüllen. Für die Prävalenz des Jahres 2014 ermittelt der pU für die Erwachsenen aus Schritt 1 eine Anzahl von 23 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands**

Auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamts [25] rechnet der pU die Inzidenz aus Schritt 2 auf die erwachsene Bevölkerung für die Jahre 2015 bis 2017 hoch. Als Ergebnis der Hochrechnung werden für die einzelnen Studienjahre Inzidenzen der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in Höhe von 442 (im Jahr 2015), 282 (im Jahr 2016) und 328 (im Jahr 2017) Patientinnen und Patienten angegeben. Analog zu dem Vorgehen zur Inzidenz bestimmt der pU die Prävalenz für das Jahr 2014 und ermittelt dafür 534 Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM.

### **Schritt 4: Simulation der Prävalenz für das Jahr 2020**

Laut pU sind die Ergebnisse der Routinedatenanalyse mit Unsicherheit behaftet. Daher simuliert er mithilfe eines Multistate-Modells und der Inzidenzen und Prävalenz aus Schritt 3

die zeitliche Entwicklung der Prävalenz für 50 Jahre, um damit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung zu bestimmen. Die Prävalenz jedes Simulationsjahres ergibt sich laut pU durch die Inzidenz des zu betrachtenden Studienjahres und der Prävalenz des Vorjahres unter Berücksichtigung einer Sterberate pro Jahr, die der pU mit 20 % beziffert. Die Sterberate, die der Hazard Rate entspricht, entnimmt der pU dem Placeboarm der Zulassungsstudie ATTR-ACT. Im Rahmen der Simulation trifft der pU hierbei die Annahme, dass die ermittelten Inzidenzen für die Folgejahre als prävalente Fälle nachverfolgt werden.

Als Ausgangswert der Simulation legt der pU die Prävalenz für 2014 (534) zugrunde. Für die Simulationsjahre 2015 bis 2017 nutzt er die Inzidenzen aus Schritt 3 und verwendet für die weitere Simulation ab 2018 den Mittelwert dieser Inzidenzen (351). Laut pU stabilisiert sich die Prävalenz nach 27 Simulationsjahren, sodass er jenen Wert als Prävalenz der Zielpopulation zugrunde legt. Auf Basis dieses Modells ermittelt der pU für das Jahr 2020 eine Anzahl von ca. 1920 Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung, die an einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM erkrankt sind.

#### **Schritt 5: Simulation der Prävalenz für das Jahr 2021**

Um für das Jahr 2021 eine Abschätzung der Patientenzahlen zu liefern, berücksichtigt der pU das Ergebnis aus Schritt 4 und führt eine Simulation mit einer reduzierten Sterberate von 13 % – abgeleitet aus dem Tafamidisarm der ATTR-ACT-Studie – durch. Auf dieser Basis ermittelt der pU eine Anzahl von 2031 Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung, die an einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM erkrankt sind. Der pU liefert zusätzlich auf Basis eines Konfidenzintervalls für das Jahr 2021 eine Spanne von 2002 bis 2060 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 6: Anwendung des GKV-Anteils**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [25,26] ermittelt der pU eine Anzahl von 1759 bis 1809 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM für das Jahr 2021.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Der pU legt eine umfangreiche Analyse zur Berechnung der Zielpopulation vor. Folgende maßgebliche methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

#### ***Zu Schritt 2***

Im Rahmen der Herleitung zieht der pU OPS-Codierungen sowie ICD-10-GM-Codierungen heran, deren Auswahl er nicht ausreichend erläutert. Daher besteht Unklarheit über die Vollständigkeit der Aufgreifkriterien, die zusätzlich innerhalb eines vordefinierten Zeitraums vorliegen müssen. Dies führt zu einer Unsicherheit.

Zudem begründet der pU nicht, weshalb er für die Identifikation der Inzidenz ausschließlich einen jeweils vorhergehenden Betrachtungszeitraum von 2 Jahren zugrunde legt. Generell könnten durch diese Operationalisierung Patientinnen und Patienten vernachlässigt worden sein, die beispielsweise die Diagnose einer ATTR mit Polyneuropathie vorweisen und erst im Laufe der Zeit an einer Kardiomyopathie erkranken. In der Literatur werden Mutationen der ATTR-CM benannt (z. B. Val122Ile und Ile68Leu), bei denen beide Organmanifestationen bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten vorliegen können [27]. Somit könnten Patientinnen und Patienten vernachlässigt worden sein, bei denen kardiale Erkrankungsformen erst nach mehr als 2 Jahren auftreten. Auf der anderen Seite können beispielsweise Patientinnen und Patienten fälschlicherweise in die Analyse aufgenommen worden sein, die zwar an einer hereditären ATTR mit Polyneuropathie erkrankt sind, aber Begleiterkrankungen am Herzen aufweisen [18].

### ***Zu Schritt 4 und 5***

Für die Simulation zieht der pU Angaben aus einer von ihm durchgeführten Zulassungsstudie zu Tafamidis heran. Zum einen zieht er die Sterberate von 20 % aus dem Placeboarm, zum anderen die Sterberate von 13 % aus dem Tafamidisarm heran. Es ist unklar, ob sich die vorliegende klinische Studie für die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen eignet, da beispielsweise Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten ausgeschlossen worden sind und damit fraglich ist, wie repräsentativ die Zulassungsstudie für den deutschen Versorgungskontext ist. Der pU liefert Literatur, die Überlebensdaten zur Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM liefern. Einzelne Publikationen (beispielsweise [7,28-33]) zeigen eine Heterogenität hinsichtlich der Überlebenszeit nach Diagnose, sodass das Ansetzen einer Spanne zur Abbildung von Sterberaten der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM sinnvoll erscheint. Auch der pU weist darauf hin, dass die mittlere Überlebenszeit bei 2 bis 5 Jahren liegt [29-31,33]. Da die angesetzten Sterberaten einen erheblichen Einfluss auf den Output der Simulation haben, bleiben Unsicherheiten bestehen.

Im Abgleich mit den Angaben aus den vorherigen Dossier berechnet der pU zusätzlich die Prävalenz für das Jahr 2021 mit einer reduzierten Sterberate (Schritt 5). Er argumentiert, dass vermutlich durch die erhöhte Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM unter Behandlung mit neuen Therapieoptionen steigen wird. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar.

### ***Zusammenfassende Bewertung***

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Unter Berücksichtigung höherer Sterberaten für die Vorjahre kann die Untergrenze auf Basis der Simulation tendenziell überschätzt sein. Außerdem besteht Unsicherheit über die Vollständigkeit der Aufgreifkriterien, die zusätzlich innerhalb eines vordefinierten Zeitraums vorliegen müssen.

In den Einschlusskriterien für die Routinedatenanalyse liegen schließlich keine Angaben dazu vor, inwieweit Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden sind, die für eine

Lebertransplantation in Betracht kommen und nicht als Teil der Zielpopulation gesehen werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht insgesamt davon aus, dass es infolge der Zulassung zu einer erhöhten Wahrnehmung der ATTR-CM kommt, sodass er von einem Anstieg der Diagnoserate ausgeht. Quantitative Angaben liefert der pU hierzu nicht. Während er keine maßgeblichen Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz haben könnten, zieht er für die Prävalenz erneut sein Multistate-Modell heran. Mit der Sterberate von 13 % aus dem Tafamidisarm der ATTR-ACT-Studie und der Prävalenz aus dem Jahr 2020 prognostiziert der pU einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Jahr 2026 mit einer Prävalenz von 2118 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [Konfidenzintervall: 2068 bis 2167].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 23 in Verbindung mit Tabelle 24.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach der NYHA-Klassifikation ihrer jeweiligen Herzinsuffizienz unterteilt (Subgruppe mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II und Subgruppe mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III). Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Tafamidis ebenfalls Kosten für BSC anfallen können. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Behandlungsdauer von Tafamidis entsprechen der Fachinformation [11].

Da in der Fachinformation [11] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [11]. Demnach beträgt die Dosis 1-mal täglich 1 Weichkapsel zu 61 mg Tafamidis.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2020 wieder.

Die Arzneimittelkosten enthalten den bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [34]).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [11] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Tafamidis Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 320 269,98 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht den Angaben des pU.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Anteilen der mit Tafamidis behandelten Patientinnen und Patienten. Er gibt an, dass ältere Patientinnen und Patienten tendenziell bereits mehrere Arzneimittel einnehmen und dies einen negativen Einfluss auf die Adhärenz von Tafamidis haben kann. Gleichzeitig geht er mit der Zulassung von Tafamidis für die ATTR-CM davon aus, dass es zu einer erhöhten Wahrnehmung der Erkrankung kommt, die sich in einer höheren Diagnoserate und folglich in höheren Patientenzahlen widerspiegelt. Des Weiteren geht der pU von keinen signifikanten Verminderungen der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen aus. Der pU geht für Tafamidis von einer fast vollständig ambulanten Versorgung aus.

Schließlich geht der pU davon aus, dass die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der gesamten GKV-Zielpopulation aufgrund der unsicheren Adhärenz zu einer Überschätzung führen würde.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tafamidis ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tafamidis ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: 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.  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.  c. Es wird vorausgesetzt, dass in 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.  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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tafamidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM, davon:	1759–1809	<p>Insgesamt ist die Angabe mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unter Berücksichtigung höherer Sterberaten für die Vorjahre die Untergrenze auf Basis der Simulation tendenziell überschätzt sein kann und</li> <li>▪ Unsicherheiten über die Vollständigkeit der Aufgreifkriterien bestehen, die zusätzlich innerhalb eines vordefinierten Zeitraums vorliegen müssen.</li> </ul> <p>Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach ihrer jeweiligen Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse I + II und NYHA-Klasse III für die Zielpopulation.</p>
	mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II	keine Angabe	
	mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Tafamidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder	320 269,98 <sup>b</sup>	0	0	320 269,98 <sup>c</sup>	Die Angaben sind plausibel.
Best supportive Care	hereditärer ATTR-CM	patientenindividuell unterschiedlich				

a. Angaben des pU  
b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.  
c. Es ist davon auszugehen, dass zusätzliche Kosten einer Behandlung mit BSC entstehen.

ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in den Fach- und Gebrauchsinformationen zu Tafamidis 20 mg und Tafamidis 61 mg sowie im RMP von Tafamidis beschrieben.*

##### **Anwendungsgebiet A: Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1**

*Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit ATTR-PN erfahrenen Arztes begonnen werden.*

*Die empfohlene Dosierung von Tafamidis-Meglumin beträgt einmal täglich 20 mg per os. Tafamidis als freie Säure und Tafamidis-Meglumin sind auf der Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar.*

*Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*In Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aufgeführt:*

- *Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.*
- *Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit ATTR-PN hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden.*
- *Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter*

*Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.*

***Anwendungsgebiet B: Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie***

*Die Therapie sollte unter der Kontrolle eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes begonnen werden. Wenn bei Patienten mit einer bestimmten Anamnese oder Anzeichen für Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie ein Verdacht besteht, muss ein mit der Behandlung von Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrener Arzt eine ätiologische Diagnose durchführen, um ATTR-CM zu bestätigen und eine AL-Amyloidose auszuschließen, bevor die Behandlung mit Tafamidis eingeleitet wird. Hierfür eignen sich die folgenden Untersuchungsverfahren: Knochenszintigrafie und Blut-/ Urin-Untersuchung und/ oder histologische Untersuchung einer Biopsie und Genotypisierung des TTR, um es als Wildtyp oder hereditär zu charakterisieren.*

*Die empfohlene Dosierung beträgt eine Kapsel Tafamidis 61 mg einmal täglich per os. Tafamidis 61 mg (Tafamidis als freie Säure) entspricht 80 mg Tafamidis-Meglumin. Tafamidis als freie Säure und Tafamidis-Meglumin sind auf Basis der mg-Angabe nicht gegeneinander austauschbar.*

*Die Behandlung mit Tafamidis sollte so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung begonnen werden, wenn der klinische Nutzen in Bezug auf den Krankheitsfortschritt deutlicher ist. Im Gegensatz dazu liegt die Entscheidung über die Einleitung oder Fortsetzung einer Therapie bei einer weiter fortgeschrittenen Amyloid-bedingten Herzschädigung, z. B. der NYHA-Klasse III, im Ermessen eines in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arztes. Für Patienten mit NYHA-Klasse IV liegen begrenzte klinische Daten vor.*

*Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*In Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aufgeführt:*

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Tafamidis und bis 1 Monat nach Ende der Behandlung mit Tafamidis eine adäquate Kontrazeption vornehmen. Die Anwendung von Tafamidis während der Schwangerschaft sowie der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.*
- Tafamidis sollte zu der Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser*

*Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Organtransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis bei Patienten nach*

*Organtransplantation vorliegen, sollte Tafamidis bei Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, abgesetzt werden.*

- *Ein Anstieg in Leberfunktionstests und eine Verringerung von Thyroxin können auftreten.*
- *Dieses Arzneimittel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420) pro Kapsel. Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. FoldRx Pharmaceuticals, a Pfizer Company. A multicentre, international, phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of daily oral dosing of tafamidis meglumine (PF-06291826) [online]. [Zugriff: 22.01.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002465-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002465-35).
4. Pfizer. Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy [online]. 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994889>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Tafamidis (Vyndaqel) [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tafamidis\\_D-510.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3573/2020-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tafamidis_D-510.pdf).
6. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2027>.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379(11): 1007-1016. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6789/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_TrG.pdf).

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510.pdf).
10. Pfizer Pharma. Tafamidis (Vyndaqel); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21\\_Modul4A\\_Tafamidis.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3572/2020-02-21_Modul4A_Tafamidis.pdf).
11. Pfizer Europe. Vyndaqel 61 mg Weichkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. ClinicalTrials.gov. NCT03266705 - A Study Comparing Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF-6291826) in the Blood [online]. 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03266705>.
13. ClinicalTrials.gov. NCT03280173 - A Study Comparing the Amounts of 2 Different Forms of Tafamidis (PF06291826), Both With and Without Food, In the Blood [online]. 2018. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03280173>.
14. European Medicines Agency. Vyndaqel; Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G [online]. 2019 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf).
15. Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I et al. Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose. *Der Kardiologe* 2019; 13(5): 264-291. <https://dx.doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5>.
16. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142(1): e7-e22. <https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000792>.
17. Ihne S, Morbach C, Sommer C et al. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(10): 159-166. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>.
18. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70(11): 991-1004. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.05.036>.
19. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(1): 10-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>.

20. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7(7): 398-408.  
<https://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>.
21. Aspen. Lenoxin Tabletten, Lenoxin Liquidum [online]. 2019 [Zugriff: 05.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Pfizer Deutschland. Study Report: Epidemiology and care of Transthyretin Cardiac Amyloidosis (ATTR-CM) in Germany. Protocol Number: B3461076 [unveröffentlicht]. 2020.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
25. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2020. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1579863478472&code=12411>.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
27. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. <https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>.
28. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012; 164(2): 222-228.e1.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>.
29. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000098.  
<https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000098>.
30. Connors LH, Sam F, Skinner M et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation* 2016; 133(3): 282-290.  
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018852>.
31. Grogan M, Scott CG, Kyle RA et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(10): 1014-1020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>.

32. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J* 2012; 33(9): 1120-1127. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr383>.
33. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2017; 135(14): 1357-1377. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>.
34. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2020; (31): 1512-1516.

## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ATTR-ACT

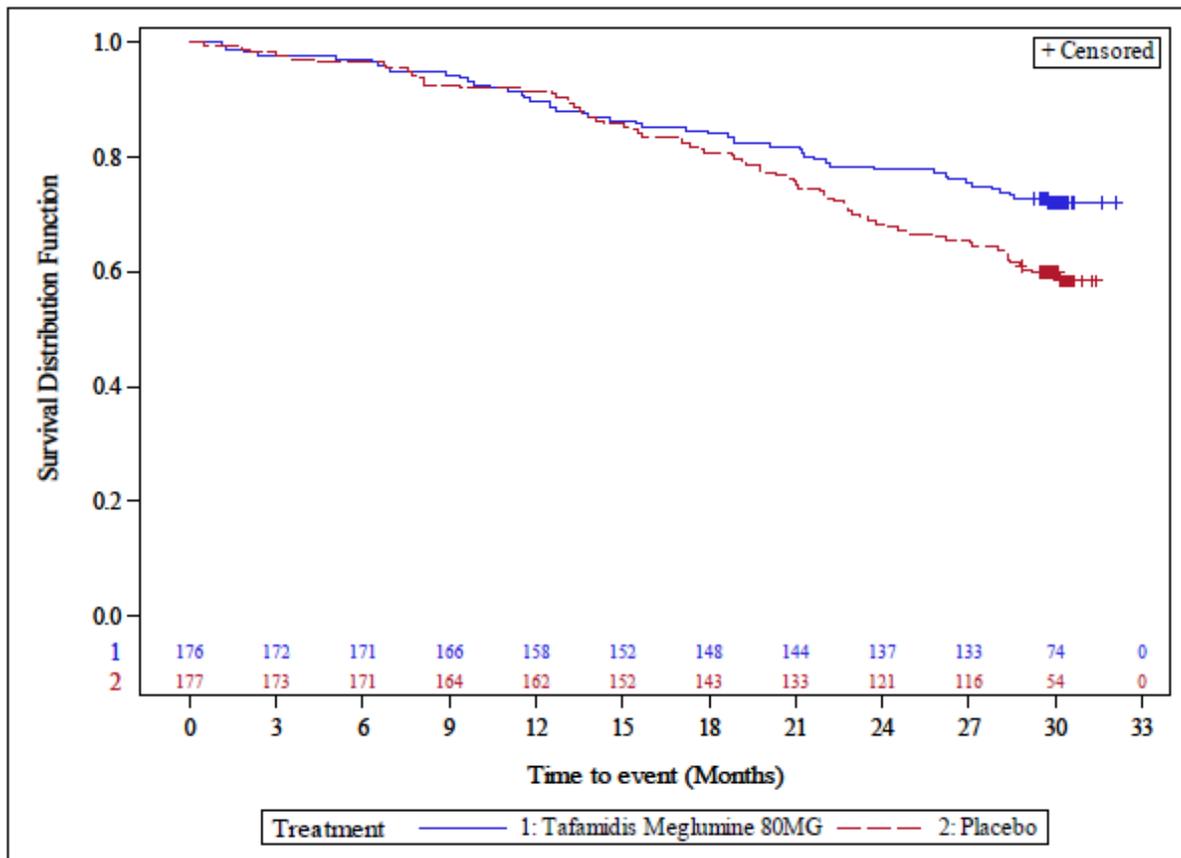


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität

**Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
<b>ATTR-ACT</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	173 (98,3)	175 (98,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	93 (52,8)	103 (58,2)
Asthenie	18 (10,2)	11 (6,2)
Brustkorbschmerz	11 (6,3)	10 (5,6)
Ermüdung	29 (16,5)	33 (18,6)
Gangstörung	4 (2,3)	11 (6,2)
Ödem	11 (6,3)	20 (11,3)
Ödem peripher	30 (17,0)	31 (17,5)
Augenerkrankungen	30 (17,0)	23 (13,0)
Endokrine Erkrankungen	15 (8,5)	16 (9,0)
Hypothyreose	12 (6,8)	10 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	76 (43,2)	111 (62,7)
Belastungsdyspnoe	10 (5,7)	14 (7,9)
Dyspnoe	29 (16,5)	55 (31,1)
Epistaxis	14 (8,0)	15 (8,5)
Husten	21 (11,9)	30 (16,9)
Pleuraerguss	14 (8,0)	32 (18,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	28 (15,9)	23 (13,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	55 (31,3)	51 (28,8)
Ausschlag	6 (3,4)	12 (6,8)
Pruritus	12 (6,8)	15 (8,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55 (31,3)	74 (41,8)
akute Nierenschädigung	17 (9,7)	29 (16,4)
Hämaturie	10 (5,7)	17 (9,6)
Harnretention	7 (4,0)	13 (7,3)
Nierenversagen	10 (5,7)	9 (5,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (13,6)	24 (13,6)
Anämie	11 (6,3)	13 (7,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (51,1)	101 (57,1)
Abdominalschmerz	10 (5,7)	9 (5,1)
Diarrhö	22 (12,5)	39 (22,0)
Erbrechen	7 (4,0)	16 (9,0)
Obstipation	26 (14,8)	30 (16,9)
Übelkeit	20 (11,4)	36 (20,3)

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
Erkrankungen des Nervensystems	81 (46,0)	94 (53,1)
Gleichgewichtsstörung	15 (8,5)	2 (1,1)
Kopfschmerz	9 (5,1)	11 (6,2)
periphere Neuropathie	3 (1,7)	12 (6,8)
Schwindelgefühl	25 (14,2)	37 (20,9)
Synkope	11 (6,3)	16 (9,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	14 (8,0)	10 (5,6)
Gefäßerkrankungen	44 (25,0)	46 (26,0)
Hypotonie	19 (10,8)	19 (10,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (11,9)	13 (7,3)
Herzerkrankungen	125 (71,0)	124 (70,1)
Herzinsuffizienz	46 (26,1)	60 (33,9)
Herzinsuffizienz akut	24 (13,6)	17 (9,6)
Stauungsinsuffizienz	22 (12,5)	33 (18,6)
Tachykardie ventrikulär	7 (4,0)	13 (7,3)
Vorhofflattern	10 (5,7)	15 (8,5)
Vorhofflimmern	35 (19,9)	33 (18,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	117 (66,5)	109 (61,6)
Bronchitis	21 (11,9)	19 (10,7)
Harnwegsinfektion	16 (9,1)	27 (15,3)
Infektion der oberen Atemwege	17 (9,7)	16 (9,0)
Nasopharyngitis	14 (8,0)	17 (9,6)
Pneumonie	23 (13,1)	17 (9,6)
Sinusitis	10 (5,7)	1 (0,6)
Zellulitis	8 (4,5)	12 (6,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (8,5)	15 (8,5)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (25,0)	42 (23,7)
Schlaflosigkeit	21 (11,9)	22 (12,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	87 (49,4)	86 (48,6)
Arthralgie	20 (11,4)	21 (11,9)
Muskelschwäche	5 (2,8)	13 (7,3)
Muskelspasmen	15 (8,5)	14 (7,9)
Rückenschmerzen	17 (9,7)	24 (13,6)
Schmerz in einer Extremität	27 (15,3)	21 (11,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13 (7,4)	11 (6,2)

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (42,0)	110 (62,1)
Appetit vermindert	14 (8,0)	25 (14,1)
Flüssigkeitsretention	6 (3,4)	16 (9,0)
Gicht	18 (10,2)	29 (16,4)
Hyperkaliämie	11 (6,3)	13 (7,3)
Hypokaliämie	16 (9,1)	19 (10,7)
Hyponatriämie	12 (6,8)	13 (7,3)
Überwässerung	20 (11,4)	29 (16,4)
Untersuchungen	75 (42,6)	85 (48,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	9 (5,1)	11 (6,2)
Gewicht erhöht	13 (7,4)	12 (6,8)
Gewicht erniedrigt	8 (4,5)	18 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	68 (38,6)	67 (37,9)
Kontusion	11 (6,3)	5 (2,8)
Sturz	43 (24,4)	42 (23,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
<b>ATTR-ACT</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	133 (75,6)	140 (79,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (7,4)	15 (8,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (11,4)	23 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (11,9)	25 (14,1)
akute Nierenschädigung	13 (7,4)	15 (8,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (6,3)	13 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (9,1)	24 (13,6)
Synkope	6 (3,4)	10 (5,6)
Gefäßerkrankungen	6 (3,4)	9 (5,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (5,7)	5 (2,8)
Herzerkrankungen	86 (48,9)	97 (54,8)
Herzinsuffizienz	34 (19,3)	39 (22,0)
Herzinsuffizienz akut	23 (13,1)	17 (9,6)
Stauungsinsuffizienz	20 (11,4)	32 (18,1)
Vorhofflimmern	11 (6,3)	8 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (18,2)	37 (20,9)
Pneumonie	13 (7,4)	12 (6,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (4,5)	9 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (8,0)	24 (13,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	24 (13,6)	14 (7,9)
Sturz	9 (5,1)	5 (2,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
<b>ATTR-ACT</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	40 (22,7)	51 (28,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,3)	5 (2,8)
Plötzlicher Herztod	0 (0)	1 (0,6)
Plötzlicher Tod	0 (0)	1 (0,6)
Progression einer Erkrankung	4 (2,3)	3 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,1)	3 (1,7)
Dyspnoe	1 (0,6)	1 (0,6)
Hämoptoe	0 (0)	1 (0,6)
respiratorische Insuffizienz	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	1 (0,6)
Stevens-Johnson-Syndrom	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,6)
akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	0 (0)
Anämie	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (1,1)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (0,6)
Magenblutung	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,6)	2 (1,1)
Amyloidose	1 (0,6)	2 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,1)	5 (2,8)
apoplektischer Insult	0 (0)	2 (1,1)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	1 (0,6)	0 (0)
Hirnblutung	0 (0)	1 (0,6)
intrakranielle Blutung	1 (0,6)	0 (0)
kognitive Störung	0 (0)	1 (0,6)
Lethargie	0 (0)	1 (0,6)
Schwindelgefühl	0 (0)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
Hämorrhagischer Schock	0 (0)	1 (0,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	2 (1,1)
Adenokarzinom der Gallenblase	0 (0)	1 (0,6)
metastasierendes Plattenepithelkarzinom	0 (0)	1 (0,6)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tafamidis + BSC N = 176	Placebo + BSC N = 177
Herzerkrankungen	20 (11,4)	25 (14,1)
Amyloidose des Herzens	1 (0,6)	4 (2,3)
Chronische Linksherzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,6)
Herzinsuffizienz	10 (5,7)	5 (2,8)
Herzinsuffizienz akut	0 (0)	2 (1,1)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0,6)	0 (0)
Herzstillstand	2 (1,1)	5 (2,8)
Kammerflimmern	0 (0)	1 (0,6)
Kardiogener Schock	1 (0,6)	1 (0,6)
Linksherzinsuffizienz	1 (0,6)	0 (0)
Stauungsinsuffizienz	4 (2,3)	6 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (3,4)	4 (2,3)
Nekrotisierende Weichgewebsinfektion	0 (0)	1 (0,6)
Pneumonie	2 (1,1)	0 (0)
Pneumonie durch Legionella	1 (0,6)	0 (0)
Pneumonie durch Pneumokokken	0 (0)	1 (0,6)
Sepsis	0 (0)	1 (0,6)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,6)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,6)	1 (0,6)
Staphylokokken-Bakteriämie	1 (0,6)	0 (0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Amyloidose familiär	1 (0,6)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,6)
vollendeter Suizid	0 (0)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,6)
Überwässerung	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	1 (0,6)	0 (0)
Kreatin im Blut erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,1)	2 (1,1)
Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,6)	0 (0)
Sturz	0 (0)	1 (0,6)
Subdurales Hämatom	1 (0,6)	0 (0)
Verkehrsunfall	0 (0)	1 (0,6)

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen  
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der  
Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl  
ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

**Anhang C Weitere Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)**

Tabelle 29: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ATTR-ACT</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	176	17,81 [11,93; 18,20] 105 (59,7)	177	11,99 [11,63; 12,19] 128 (72,3)	0,62 [0,47; 0,80]; < 0,001
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn und TTR-Genotyp					
BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin					

## **Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Henze, Thomas	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?