



IQWiG-Berichte – Nr. 1103

**Tafamidis
(Transthyretin-Amyloidose mit
Kardiomyopathie) –**

Addendum zum Auftrag A20-102

Addendum

Auftrag: A21-42
Version: 1.0
Stand: 30.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Addendum zum Auftrag A20-102

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-42

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Thomas Kaiser
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast

Schlagwörter: Tafamidis, Myokardkrankheiten, Nutzenbewertung, NCT01994889

Keywords: Tafamidis, Cardiomyopathies, Benefit Assessment, NCT01994889

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	9
2.3 Zusammenfassung.....	11
3 Literatur	13
Anhang A – Ergänzende Darstellung des Endpunkts Gesamthospitalisierung	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC	6
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC.....	7
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tafamidis im Vergleich zu BSC	10
Tabelle 4: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC.....	14
Tabelle 6: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6 Minutes Walking Test (6-Minuten-Gehtest)
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)
BSC	Best supportive Care
EAC	Endpoint Adjudication Committee
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
MI	multiple Imputation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MAR	Missing at random
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Transthyretin
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.04.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-102 (Tafamidis – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Dossierbewertung wurde die Studie ATTR-ACT [2-4] herangezogen, in die Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) eingeschlossen waren. Die Studie ATTR-ACT ist eine 3-armige, doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der 2 unterschiedliche Tafamidis-Meglumin-Dosierungen (80 mg oder 20 mg) jeweils + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurden. Für die Dossierbewertung wurde der Arm mit der Dosierung von 80 mg Tafamidis-Meglumin herangezogen (weitere Erläuterungen zur Studie ATTR-ACT siehe Dossierbewertung A20-102 [1]).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seiner Stellungnahme [5] im Vergleich zum Dossier weitere Auswertungen bzw. weiterführende Informationen zur Studie ATTR-ACT [6] vorgelegt.

Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der folgenden im Dossier [6] bzw. im Stellungnahmeverfahren [5] durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt:

- Bewertung des Endpunkts Gesamthospitalisierung aus dem Dossier
- Aus den nachgereichten Daten:
 - Im Dossier fehlende Subgruppenanalysen zu den in der Dossierbewertung herangezogenen Operationalisierungen: betroffen hiervon sind die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, Abbruch wegen UEs
 - Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Belastbarkeit (6MWT)
 - Bewertung der nachgereichten Informationen zu EAC-Charter (hinsichtlich kardiovaskuläre Hospitalisierung)
 - 15 %-Schwelle bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Bewertung des Endpunkts Gesamthospitalisierung aus dem Dossier

In Modul 4 B [6] hat der pU Ergebnisse zu den beiden Endpunkten Gesamthospitalisierung und kardiovaskuläre Hospitalisierung vorgelegt. Für die Dossierbewertung A20-102 [1] wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären Hospitalisierung herangezogen. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Endpunkts Gesamthospitalisierung beauftragt.

Die Gesamthospitalisierung wurde in der Studie ATTR-ACT anhand der Häufigkeit der Hospitalisierungen jeglicher Ursache erfasst. Ergebnisse zum Endpunkt Gesamthospitalisierung sind stark vom jeweiligen Versorgungskontext, d. h. den Möglichkeiten und Vorgaben für die verschiedenen Versorgungsebenen, abhängig. Im Gegensatz zur krankheitsspezifischen Hospitalisierung, wie im vorliegenden Fall der Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, ist der Schweregrad der unter dem Endpunkt Gesamthospitalisierung erfassten Ereignisse daher potenziell sehr heterogen. Anders als bei dem Endpunkt der kardiovaskulären Hospitalisierung sind für die Gesamthospitalisierung die Kriterien für die Relevanz der zum Krankenhausaufenthalt führenden Ereignisse in Modul 4 B des pU nicht beschrieben. Der Endpunkt Gesamthospitalisierung erscheint daher im vorliegenden Fall weniger gut zur Abbildung der Morbidität geeignet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamthospitalisierung finden sich auftragsgemäß in Anhang A. Diese sind im Wesentlichen zu den Ergebnissen zum Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung kongruent einschließlich der Effektmodifikation für die Gesamtrate für das Merkmal NYHA-Klassifikation.

Bewertung der nachgereichten Informationen zur EAC-Charter (hinsichtlich kardiovaskuläre Hospitalisierung)

In der Studie ATTR-ACT beurteilte ein unabhängiges Bewertungskomitee (Endpoint Adjudication Committee [EAC]), ob eine Hospitalisierung kardiovaskulär bedingt war. Hierzu war in einer EAC-Charter definiert, welche Ereignisse als kardiovaskulär einzustufen sind. In der Dossierbewertung A20-102 wurde das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Hospitalisierung als hoch eingeschätzt. Grund dafür war der unklare Einfluss mehrerer Versionsänderungen der EAC-Charter auf die Ergebnisse dieses Endpunkts.

Mit seiner Stellungnahme [5] hat der pU zusätzliche Informationen zu den Versionsänderungen der EAC-Charter vorgelegt.

Der pU beschreibt in der Stellungnahme die Änderungen der einzelnen Versionen. Allerdings legt er keine Daten vor, welche konkreten in der Studie aufgetretenen Ereignisse aufgrund dieser Änderungen als kardiovaskuläre Hospitalisierung erfasst bzw. nicht erfasst wurden. Der Einfluss der Versionsänderungen auf die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre

Hospitalisierung ist somit nicht beurteilbar. Durch die vom pU vorgelegten Informationen zu den Versionsänderungen ändert sich die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial nicht.

Subgruppenanalysen zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkt-Operationalisierungen

Für die Dossierbewertung lagen Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor; nicht aber für die in der Dossierbewertung herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs). Somit ließ sich in Anbetracht des negativen Effekts für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung und weil nicht für alle Endpunkte Subgruppenanalysen zum Merkmal NYHA-Klassifikation vorlagen, nicht einschätzen, ob für diese Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse III überhaupt ein Vorteil oder sogar ein geringerer Nutzen besteht.

Mit seiner Stellungnahme [5] hat der pU Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ] – Overall Summary Score [OSS]), SUEs sowie Abbruch wegen UEs für die in der Nutzenbewertung A20-102 betrachteten Merkmale Geschlecht, NYHA-Klassifikation und Transthyretin(TTR)-Genotyp vorgelegt.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS), SUEs sowie Abbruch wegen UEs zeigen sich für die betrachteten Subgruppenmerkmale jeweils keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

Durch die nachgereichten Subgruppenanalysen ergeben sich somit für die genannten Endpunkte keine weiteren Subgruppeneffekte von Tafamidis gegenüber BSC im Vergleich zur Dossierbewertung A20-102.

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Belastbarkeit (6MWT)

In der Dossierbewertung A20-102 wurden für den Endpunkt Belastbarkeit (erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest [6MWT]) Ergebnisse aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Monat 30 herangezogen. Das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse wurde als hoch eingeschätzt. Grund dafür war ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bzw. ein großer Unterschied an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen (21 % Tafamidis + BSC vs. 35 % Placebo + BSC).

In Modul 4 B des Dossiers des pU lagen für den Endpunkt Belastbarkeit (erhoben mittels 6MWT) bereits 3 Sensitivitätsanalysen vor, die jedoch für die Nutzenbewertung nicht ausreichend waren:

- Es handelt sich zum einen um 2 Pattern-Mixture-Analysen, die nicht von zufällig fehlenden Werten ausgehen. In diesen wird in dem vom pU eingesetzten MMRM-Modell

für verschiedene angenommene Muster über das Auftreten an fehlenden Daten adjustiert. Damit können diese Analysen zwar prinzipiell als geeignete Sensitivitätsanalysen angesehen werden. Um möglichst unverzerrte Ergebnisse zu erhalten, ist es bei dieser Analyseart jedoch erforderlich, dass das wahre Muster an fehlenden Werten adäquat erfasst wird. Da aber der tatsächliche Mechanismus zum Auftreten fehlender Werte natürlicherweise unbekannt ist, kann auch mit diesen Analysen der Behandlungseffekt nicht verlässlich bestimmt werden.

- Zum anderen handelt es sich um die MMRM-Auswertung zu Monat 18, wobei der Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bis zu Monat 18 geringer ist als zu Monat 30 (15 % Tafamidis + BSC vs. 25 % Placebo + BSC). Diese Auswertung zu Monat 18 liefert durch die höheren Rücklaufquoten eine potenziell unverzerrte Schätzung des Behandlungseffekts, deckt allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen zu Monat 30 nicht den gesamten Studienverlauf ab.

Mit der Stellungnahme [5] legt der pU 1 weitere Sensitivitätsanalyse für diesen Endpunkt vor, bei der fehlende Werte bis zu Monat 30 mittels multipler Imputation (MI) ersetzt werden. Diese Analyse liefert potenziell unverzerrte Schätzungen, wenn die Missing-at-random(MAR)-Annahme gilt. Wegen der bis Monat 30 stark fallenden und zwischen den Behandlungsgruppen differenziell verschiedenen Rücklaufquoten ist das zufällige Fehlen der Werte jedoch fraglich. Somit sind die Ergebnisse dieser Analyse für den 30-Monats-Zeitraum potenziell hoch verzerrt. Darüber hinaus ist die Methodik in der Stellungnahme nicht ausreichend beschrieben, bspw. fehlen Angaben darüber, welche Variablen für die MI verwendet wurden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Belastbarkeit (erhoben mittels 6MWT; Angabe in Metern) aufgeführt (Mittelwertdifferenz [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert):

- Pattern-Mixture-Modell 1: 61,31 [36,00; 86,62]; < 0,001
- Pattern-Mixture-Modell 2: 63,36 [29,25; 97,47]; < 0,001
- MMRM-Auswertung zu Monat 18: 45,04 [27,30; 62,79]; < 0,001
- fehlende Werte bis zu Monat 30 mittels MI ersetzt: 70,84 [48,01; 93,66]; < 0,001

Durch die vom pU in der Stellungnahme vorgelegte Sensitivitätsanalyse ändert sich die Einschätzung zum hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Belastbarkeit nicht. Jedoch zeigt sich in allen vorgelegten Sensitivitätsanalysen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tafamidis für den Endpunkt Belastbarkeit. Das Ergebnis der primären Analyse ist somit bezüglich der statistischen Signifikanz robust. Außerdem sind die geschätzten Effekte in allen Sensitivitätsanalysen sowie der primären Analyse so groß, dass in der Gesamtschau der vorgelegten Analysen, trotz eines hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse, die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Belastbarkeit nicht herabgesetzt wird.

15 %-Schwelle bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ-OSS)

Die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS, u. a. Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) wurden mit Verweis auf die Allgemeinen Methoden 6.0 [7] des IQWiG für die Nutzenbewertung A20-102 nicht herangezogen. Gemäß dieser Methoden soll ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Im Nachgang zur Anhörung hat der pU für den oben genannten Endpunkt eine Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite übermittelt. Dies entspricht für die Auswertungen der Ergebnisse des KCCQ-OSS einer Responseschwelle von 15 Punkten. Für die vorliegende Bewertung wird daher die Analyse für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Für das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS) ergibt sich durch die vom pU im Stellungnahmeverfahren übermittelten Angaben insgesamt keine abweichende Einschätzung des Verzerrungspotenzials gegenüber der Nutzenbewertung A20-102 [1]. Es bleibt somit bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Ergebnisse der Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite

Die Ergebnisse der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels des KCCQ-OSS) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: 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
	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 ^a
ATTR-ACT					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS) Verslechterung um ≥ 15 Punkte	176	30,46 [30,03; n. b] 64 (36,4)	177	18,30 [17,71; 23,95] 95 (53,7)	0,49 [0,35; 0,67]; < 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 Cardiomyopathie Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OSS: Overall Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin					

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels KCCQ-OSS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tafamidis + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafamidis + BSC im Vergleich zu BSC.

2.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In Tabelle 2 wird unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-102 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Ausgehend von den in Kapitel 2 dargestellten Ergebnissen sowie auf den in der Dossierbewertung beschriebenen Ergebnissen [1] wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt.

Unabhängig von der Bewertung der nachgereichten Daten zum Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten kardiovaskuläre Hospitalisierung und Belastbarkeit (erhoben mittels 6MWT) ist die Aussagesicherheit aufgrund der in der Studie ATTR-ACT von der Fachinformation [8] abweichenden Formulierung herabgesetzt (weitere Erläuterungen siehe Dossierbewertung A20-102). Folglich können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. jährliche Rate bzw. mittlere Veränderung zu Monat 30 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,65 [0,45; 0,93]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
kardiovaskuläre Hospitalisierung NYHA-Klasse I + II	jährliche 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 ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % RR: 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^c
NYHA-Klasse III	jährliche Rate: 0,99 vs. 0,68 Ratenverhältnis: 1,46 [1,07; 2,00]; Ratenverhältnis: 0,68 [0,50; 0,93] ^d p = 0,018 Ereignisanteile: 78,2 % vs. 58,7 % RR: 1,33 [1,04; 1,71] RR: 0,75 [0,58; 0,96] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Ratenverhältnis: 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 RR: 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering ^e
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] ^f Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 2: 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. jährliche Rate bzw. mittlere Veränderung zu Monat 30 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	Median: 30,46 vs. 18,30 Monate HR: 0,49 [0,35; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Nebenwirkungen		
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 _o < 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_o).</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>		

Tabelle 2: 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. jährliche Rate bzw. mittlere Veränderung zu Monat 30 bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : 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		

2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tafamidis im Vergleich zu BSC

Positive Effekte ^a	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ kardiovaskuläre Hospitalisierung: ▫ NYHA-Klasse I + II: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ kardiovaskuläre Hospitalisierung: ▫ NYHA-Klasse III: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Belastbarkeit (6MWT): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Gesundheitszustand: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ▪ Dyspnoe (PT, UE) ▫ NYHA-Klasse I + II: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
a. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-102 sind fett markiert. BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest	

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A20-102 Änderungen.

Die nachgereichten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen keine weiteren statistisch signifikanten Effektmodifikationen. Die Abwägung positiver und negativer Effekte getrennt nach Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II und der NYHA-Klasse III bleibt somit bestehen.

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. Maßgeblich für die Aussage zum Zusatznutzen ist der Effekt beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS). Für diesen Endpunkt, für den der positive Effekt in der Dossierbewertung nicht quantifizierbar

war, ergibt sich nun ein Zusatznutzen für Tafamidis + BSC im Vergleich mit BSC mit erheblichem Ausmaß. Die weiteren positiven Effekte bei den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Belastbarkeit, Gesundheitszustand und Dyspnoe (teils mit beträchtlichem Ausmaß) bleiben im Vergleich zur Dossierbewertung unverändert bestehen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM und mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I + II zu Studienbeginn einen Anhaltspunkt für einen erheblichen 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 größtenteils positive Effekte und ein negativer Effekt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels KCCQ-OSS), für den der positive Effekt in der Dossierbewertung nicht quantifizierbar war, ergibt sich nun ein Zusatznutzen für Tafamidis + BSC im Vergleich mit BSC mit erheblichem Ausmaß. Die weiteren positiven Effekte bei den Endpunkten Gesamtmortalität, Belastbarkeit, und Gesundheitszustand (teils mit beträchtlichem Ausmaß) bleiben im Vergleich zur Dossierbewertung unverändert bestehen. Demgegenüber steht ein geringerer Nutzen mit geringem Ausmaß beim Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung.

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

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tafamidis aus der Dossierbewertung A20-102.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tafamidis unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-102 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Tafamidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Best supportive Care ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse I +II: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-102 sind fett markiert.</p> <p>c. 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>d. 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>e. 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; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-102_tafamidis_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. 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>.
3. 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>.
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. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1053: Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Pfizer Pharma. Tafamidis (Vyndaqel); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.04.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/#dossier>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. Pfizer Europe. Vyndaqel 61 mg Weichkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. 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).

Anhang A – Ergänzende Darstellung des Endpunkts Gesamthospitalisierung

Tabelle 5: 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] ^a	N	Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
ATTR-ACT					
Morbidity					
Gesamthospitalisierung					
Rate	176	0,96 [0,86; 1,06]	177	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,009
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert^b
Patientinnen und Patienten mit Ereignis	176	125 (71,0)	177	136 (76,8)	0,92 [0,82; 1,05]; 0,247
<p>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.</p> <p>b. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9]).</p> <p>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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TTR: Transthyretin</p>					

Tabelle 6: 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] ^a	N	Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
ATTR-ACT						
Gesamthospitalisierung						
NYHA-Klassifikation						
NYHA-Klasse I + II	121	0,76 [0,66; 0,87]	114	1,14 [1,01; 1,28]	0,67 [0,56; 0,80]	< 0,001
NYHA-Klasse III	55	1,52 [1,29; 1,79]	63	1,21 [1,01; 1,44]	1,26 [0,99; 1,61]	0,061
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 ^b
<p>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.</p> <p>b. Poisson-Regression mit entsprechendem Interaktionsterm</p> <p>BSC: Best supportive Care; N: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TTR: Transthyretin</p>						