

Acoramidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 14 squares are light blue, the 15th is dark blue, the 16th is medium blue, the 17th is light blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 15th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-46

Version: 1.0

Stand: 27.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2037

DOI: 10.60584/A25-46

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2025

Interne Projektnummer

A25-46

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-46>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acoramidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-46>.

Schlagwörter

Acoramidis, Amyloidose, Myokardkrankheiten, Nutzenbewertung

Keywords

Acoramidis, Amyloidosis, Cardiomyopathies, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Merlin Bittlinger
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Max Oberste-Frielinghaus
- Daniela Preukschat
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acoramidis gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich 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. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acoramidis.....	I.5
Tabelle 3: Acoramidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acoramidis.....	I.7
Tabelle 5: Acoramidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

I 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 Acoramidis gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis im Vergleich mit Tafamidis als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acoramidis

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den 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 mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Acoramidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis im Vergleich mit Tafamidis als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Acoramidis

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den 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 mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Acoramidis (Stand zum 03.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Acoramidis (letzte Suche am 03.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Acoramidis (letzte Suche am 03.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Acoramidis (letzte Suche am 03.03.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Acoramidis (letzte Suche am 15.04.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU stellt die randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudie ATTRIBUTE-CM [2] als bestverfügbare Evidenz lediglich zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar. In der Studie ATTRIBUTE-CM wurde Acoramidis mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM verglichen. Zwar war die Gabe von Tafamidis – bei lokaler Verfügbarkeit – als Teil der Hintergrundtherapie in der Studie bei Patientinnen und Patienten erlaubt, die mindestens 12 Monate mit der Studienmedikation behandelt worden waren, jedoch erfolgte die Gabe von Tafamidis nicht randomisiert. Gemäß Angaben in Modul 4 A erhielten 11,2 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 19,4 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ab Monat 12 eine Hintergrundtherapie mit Tafamidis. Weitere Angaben zur Behandlung mit Tafamidis liegen nicht vor. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht daher nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen keine Daten zum Vergleich von Acoramidis mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie ATTRibute-CM, in Übereinstimmung mit dem pU, als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilt.

Da der pU keine geeignete Studie für den direkten Vergleich identifiziert hat, führt er eine Recherche zu Studien durch, die für einen indirekten Vergleich von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Placebo infrage kommen können. Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU die randomisierte, doppelblinde Studie ATTR-ACT [3], in welcher Tafamidis mit Placebo verglichen wird. Diese Studie sieht der pU jedoch als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit der Studie ATTRibute-CM in der vorliegenden Fragestellung an. Zur Begründung führt er eine mangelnde Ähnlichkeit der Studienpopulationen, abweichende Studienzeiträume und Unterschiede in den potenziellen Brückenkompatorarmen an.

Somit liegen für die vorliegende Bewertung weder Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien noch aus indirekten Vergleichen vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acoramidis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Acoramidis im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Acoramidis – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Wildtyp- oder hereditäre Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	Tafamidis ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird. c. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024; 390(2): 132 - 142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>.
3. 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 2021; 23(2): 277 - 285. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2027>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Acoramidis

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
acoramidis OR AG-10 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
acoramidis* OR AG-10 OR AG10 OR "AG 10"

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
acoramidis, AG-10, AG10

I Anhang B 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 Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der deutschen Fachinformation von Acoramidis.

Acoramidis ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte durch einen in der Behandlung von Patienten mit Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Acoramidis beträgt 712 mg (zwei Tabletten zu je 356 mg) oral, zweimal täglich, entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 1.424 mg.

Für Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Klasse IV liegen keine Daten zur Wirksamkeit vor.

Bei vergessener Einnahme

Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine vergessene Einnahme auszugleichen. Die Einnahme sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund der geringen renalen Clearance von Acoramidis ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten für Dialysepatienten vor. Daher sollte Acoramidis bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden

Leberfunktionsstörung

Acoramidis wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie“ keine relevante Verwendung von Acoramidis bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. BEYONTTRA kann mit Wasser und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörung

Acoramidis wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Daten vor. Es liegen keine Daten für Dialysepatienten vor. Daher sollte Acoramidis bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hämodynamische Parameter der Nieren

Bei mit Acoramidis behandelten Patienten kam es im ersten Behandlungsmonat zu einer anfänglichen Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und zu einem entsprechenden Anstieg des gemessenen Serumkreatinins.

Diese Veränderung der eGFR und des Serumkreatinins war nicht progredient und nicht mit einer Nierenschädigung verbunden. Bei Patienten, deren Behandlung unterbrochen wurde, waren die Veränderungen reversibel, entsprechend einem renalen hämodynamischen Effekt.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Acoramidis auf andere Arzneimittel

Transportsysteme

Basierend auf einer klinischen Studie mit gesunden erwachsenen Probanden ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung der organischen Anionentransporter (OAT)-1 und -3 zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit OAT-1- und OAT-3-Substraten führt (z. B. nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln, Bumetanid, Furosemid, Lamivudin, Methotrexat, Oseltamivir, Tenofovir, Ganciclovir, Adefovir, Cidofovir, Zidovudin, Zalcitabin).

Basierend auf einer in-vitro-Studie ist in klinisch relevanten Konzentrationen keine Arzneimittelwechselwirkung mit gleichzeitig angewendeten Substraten des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (breast cancer resistant protein, BCRP) zu erwarten.

Basierend auf in-vitro-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Acoramidis klinisch relevante Uridin-5'-diphospho-(UDP-)Glucuronosyltransferase-abhängige oder Cytochrom-P450-abhängige Wechselwirkungen verursacht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Acoramidis in vitro CYP2C8 und CYP2C9 inhibiert. Es wurde keine in-vivo-Studie durchgeführt. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8- und CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite mit Vorsicht erfolgen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Acoramidis

Diuretika

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse hat die gleichzeitige Anwendung von Diuretika bei Patienten keinen Einfluss auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Acoramidis.

Brustkrebs-Resistenz-Protein-Inhibitoren

Acoramidis ist ein BCRP-Substrat. Basierend auf einer in-vitro-Studie sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit BCRP-Inhibitoren zu erwarten.

Arzneimittel zur Reduzierung der Magensäure

Es wurde keine spezielle in-vivo-Interaktionsstudie mit Arzneimitteln zur Reduzierung der Magensäure durchgeführt. Daher ist der Einfluss dieser Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Acoramidis unbekannt. Trotz der ausgeprägten pH-abhängigen Löslichkeit von Acoramidis im physiologischen pH-Bereich, wurden in der Phase-3-Studie keine Unterschiede in der systemischen Acoramidis-Exposition oder im pharmakodynamischen Marker (TTR-Stabilisierung) zwischen Patienten, die Magensäure-

reduzierende Arzneimittel einnehmen, und Patienten, die keine Magensäure-reduzierenden Arzneimittel einnehmen, beobachtet.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Acoramidis kann die Serumkonzentrationen des freien Thyroxins verringern, ohne gleichzeitige Veränderung des Thyreotropins (thyroid stimulating hormone, TSH). Klinische Befunde, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hindeuten, wurden nicht beobachtet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Acoramidis bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität bei einer Dosis gezeigt, die auch eine maternale Toxizität verursachte. Die Anwendung von Acoramidis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Acoramidis oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Acoramidis soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung auf die menschliche Fertilität vor. Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde in präklinischen Studien bei supratherapeutischen Expositionen nicht beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der klinischen Studie waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Durchfall (11,6 %) und Gicht (11,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition von 421 Patienten mit ATTR-CM gegenüber zweimal täglicher oraler Einnahme von 712 mg Acoramidis (zwei Tabletten zu je 356 mg) in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-3-Studie mit einer festgelegten Behandlungsdauer von 30 Monaten wider.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien unter Verwendung der Standardkonvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus kumulativen klinischen Daten von Teilnehmern mit ATTR-CM.

Tabelle 1-13: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gicht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der Fälle von Durchfall und Gicht waren nicht schwerwiegend und klangen wieder ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen vor.

Im Verdachtsfall einer Überdosis sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.17
II 4 Literatur	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie)
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
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Acoramidis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt.

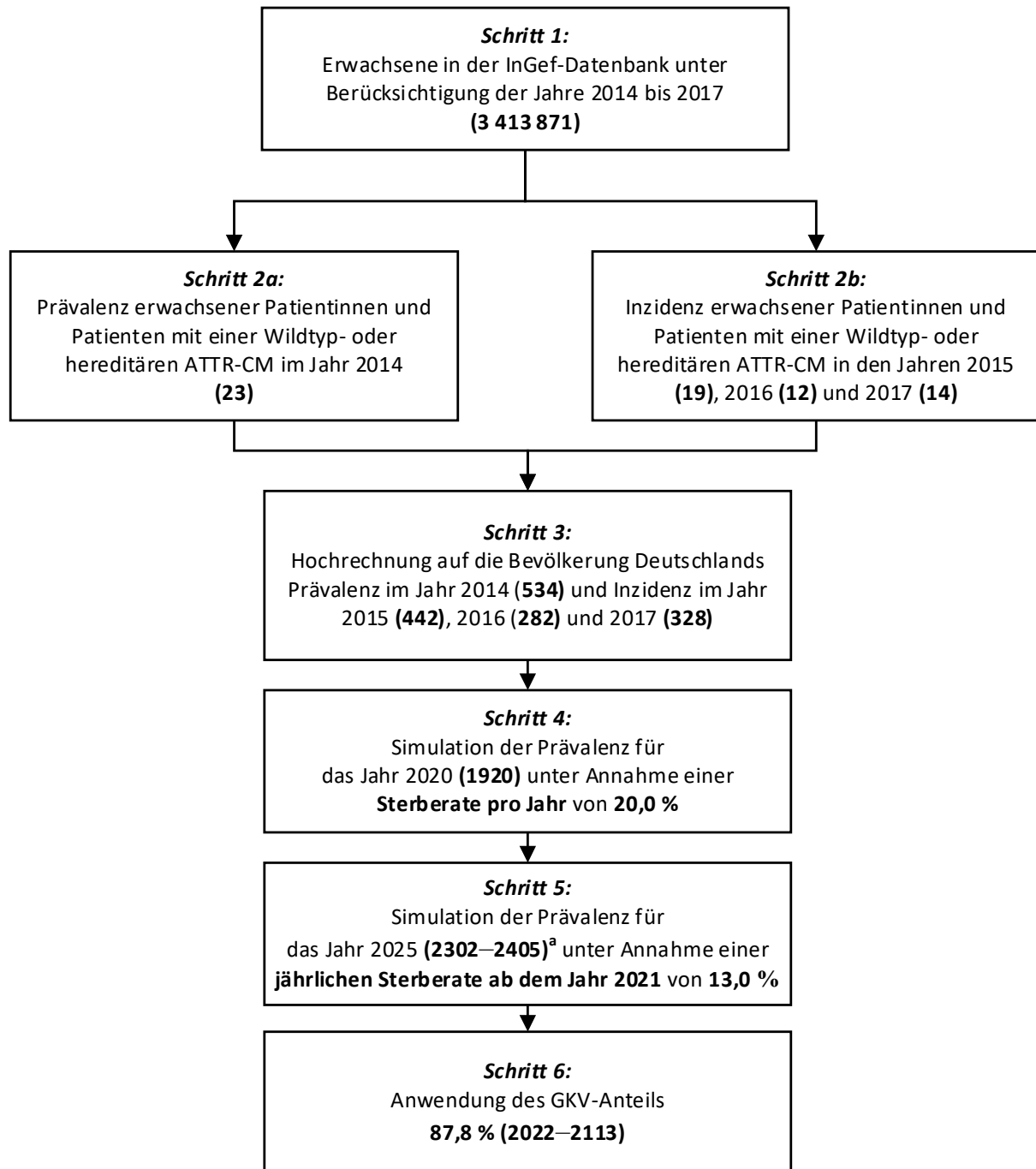
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen mit einer wirksameren Transthyretin-Stabilisierung. In diesem Zusammenhang sollen dem pU zufolge ein verringertes Sterblichkeitsrisiko, die Vermeidung von Hospitalisierungen sowie die Stabilisierung des Gesundheitszustandes erreicht werden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf das bereits abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren zu Tafamidis aus dem Jahr 2021 [2-4]. Das damalige Vorgehen [4] zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgte über mehrere Schritte und wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



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; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

In der folgenden Darstellung werden die Schritte 1 bis 4 kurz gefasst beschrieben. Eine ausführlichere Beschreibung dieser Schritte ist der Dossierbewertung zu Tafamidis [5] zu entnehmen.

Als Ausgangsbasis zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM wurden Daten einer Stichprobe von GKV-Versicherten herangezogen. Diese flossen im Anschluss in eine Simulation ein, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln.

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

Zunächst wurde eine Analyse von Daten einer Stichprobe von GKV-Versicherten auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) herangezogen. Die Forschungsdatenbank enthielt anonymisierte Routinedaten von ca. 7,2 Millionen Versicherten aus ca. 70 verschiedenen deutschen Krankenkassen. Es wurde auf Personen eingegrenzt, die folgende Kriterien erfüllten:

- am 01.01. des betreffenden Studienjahres (2014 bis 2017) ≥ 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 Chemo- oder Stammzelltherapie

Somit ergab sich eine Anzahl von 3 413 871 Erwachsenen in der InGef-Datenbank, die die genannten Einschlusskriterien erfüllten [4].

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 zur Herleitung der Zielpopulation 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) herangezogen werden konnte, wurde als Proxy die Kombination von separat gestellten Diagnosen, die eine Amyloidose und eine Kardiomyopathie enthalten, herangezogen.

Schritt 2a: Prävalenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM im Jahr 2014

Zur Prävalenz der ATTR-CM wurden Betroffene gezählt,

- bei denen beide gesicherten Diagnosen (Amyloidose und Kardiomyopathie) im selben Quartal eines Studienjahres und in jedem Folgejahr dokumentiert wurden oder
- die im jeweiligen Studienjahr inzident waren (siehe Schritt 2b)

Dazu wurden zum einen für die Diagnose einer Amyloidose gemäß des ICD-10-GM die folgenden Codes verwendet:

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

Zum anderen wurden für die Diagnose einer Kardiomyopathie die folgenden ICD-10-GM-Codes berücksichtigt:

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

So wurde in diesem Schritt eine Anzahl von 23 prävalenten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2014 ermittelt [4].

Schritt 2b: Inzidenz erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer Wildtyp- oder hereditären ATTR-CM in den Jahren 2015 bis 2017

Zur Inzidenz der ATTR-CM wurden Betroffene gezählt, bei denen mindestens 1 diagnostische Maßnahme der ATTR-CM abgerechnet wurde, die im selben Quartal wie die Diagnose der Amyloidose (siehe ICD-10-GM in Schritt 2a) durchgeführt worden sein musste und die zusätzlich genau 1 der folgenden Kriterien erfüllte:

- beide Diagnosen (Amyloidose und 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

Als diagnostische Maßnahmen der ATTR-CM wurden folgenden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) für die Bestimmung der Inzidenz herangezogen:

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

So wurden in diesem Schritt eine Anzahl von 19 (im Jahr 2015), 12 (im Jahr 2016) und 14 (im Jahr 2017) inzidenten Patientinnen und Patienten ermittelt [4].

Schritt 3: Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands

Auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamts wurde die Prävalenz für das Jahr 2014 und die Inzidenz für die Jahre 2015 bis 2017 jeweils auf die erwachsene Bevölkerung hochgerechnet. Als Ergebnis der Hochrechnung wurden für die einzelnen Studienjahre die Inzidenz 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. Für die Prävalenz im Jahr 2014 wurde eine hochgerechnete Anzahl von 534 Patientinnen und Patienten angegeben [4,5].

Schritt 4: Simulation der Prävalenz für das Jahr 2020

Auf Basis der Inzidenzen und Prävalenzen (siehe Schritt 3) wurde eine Simulation mithilfe eines Multistate-Modells für die zeitliche Entwicklung der Prävalenz für 50 Jahre durchgeführt, um damit die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung zu bestimmen. Dabei wurde eine Sterberate von 20 % pro Jahr angenommen. Für das Jahr 2020 wurde so eine Prävalenz von ca. 1920 Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ermittelt [4].

Schritt 5: Simulation der Prävalenz für das Jahr 2025

Für die Schätzung der Patientenzahlen ab dem Jahr 2021 wurde die Simulation mit einer reduzierten Sterberate von 13 % durchgeführt (Hintergrund: Markteinführung von Tafamidis in Deutschland). Für das Jahr 2025 wurde so eine Prävalenz von 2302 bis 2405 (Konfidenzintervall) Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ermittelt [4].

Schritt 6: Anwendung des GKV-Anteils

Im Verfahren zu Tafamidis [4] wurde ein erwarteter GKV-Anteil unter den Betroffenen von 87,8 % berücksichtigt. Der pU entnimmt dem Dossier zu Tafamidis für das Jahr 2025 eine Anzahl von 2022 bis 2113 Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM in der GKV [4].

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Herleitung der GKV-Zielpopulation legt der pU das Vorgehen aus dem Dossier zu Tafamidis [4] zugrunde. Der dortigen Prognose entnimmt er die Patientenzahlen für das Jahr 2025. Diese sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt gelten jedoch die folgenden maßgeblichen Gründe aus der Dossierbewertung zu Tafamidis [5] auch für die vorliegende Bewertung, sodass auch die nun vom pU für das Jahr 2025 angegebenen Patientenzahlen unsicher sind, wobei die Untergrenze unter Berücksichtigung höherer Sterberaten bis 2020 auch tendenziell überschätzt sein könnte [5]:

- Im Rahmen der Herleitung wurden OPS sowie ICD-10-GM-Codes herangezogen, deren Auswahl nicht ausreichend erläutert wurde. Daher besteht Unklarheit über die Aufgreifkriterien. Dies führt zu einer Unsicherheit (zu Schritt 2).
- Es ist unklar, ob sich die herangezogene klinische Studie für die Herleitung der Sterberate als epidemiologische Kennzahl eignet (zu Schritt 4 und 5).

In den Einschlusskriterien für die Routinedatenanalyse liegen schließlich keine Angaben dazu vor, inwieweit Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden sind, für die eine Leber- bzw. eine Herztransplantation in Betracht kommt und die somit nicht als Teil der Zielpopulation gesehen werden.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im letzten Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine Anzahl von ca. 1760 bis 1810 Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM in der GKV angegeben [3]. Diese Anzahl basiert auf einer Angabe für das Jahr 2021 aus dem zugehörigen Dossier zu Tafamidis [4]. Dem gleichen Dossier entnimmt der pU zum vorliegenden Verfahren Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2025. Um der Unsicherheit und der tendenziellen Überschätzung der unteren Grenze in höherem Maße Rechnung zu tragen, könnte eine Gesamtspanne basierend auf der unteren Grenze des damaligen Verfahrens und der oberen Grenze des aktuellen Verfahrens (ca. 1760 bis 2113 Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM in der GKV) veranschlagt werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU zieht als Grundlage zur Bestimmung der zukünftigen Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten erneut das Dossier zu Tafamidis [4] heran. Diesem entnimmt er zunächst die simulierte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2021 bis 2026. Anschließend berechnet der pU basierend auf diesen Patientenzahlen die durchschnittliche Veränderung der Fallzahlen (Zunahme um 66,8 Patientinnen und Patienten pro Jahr in der GKV-Zielpopulation). Diese zunehmenden Fallzahlen addiert er nun fortlaufend für die Jahre 2027 bis 2030. Der pU ermittelt so für das Jahr 2030 eine Anzahl von 2385 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Acoramidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM ^b	2022–2113	Der pU legt zur Bestimmung der Patientenzahlen das Vorgehen aus dem Dossier zu Tafamidis zugrunde [4]. Insgesamt ist die Angabe mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass ▪ unter Berücksichtigung höherer Sterberaten für die Vorjahre die Untergrenze auf Basis der Simulation tendenziell überschätzt sein kann und ▪ Unsicherheiten über die Aufgreifkriterien bestehen.
a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Leber- bzw. eine Herztransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Acoramidis nicht in Betracht kommt. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tafamidis

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,6].

Demnach wird Acoramidis 2-mal täglich [1] und Tafamidis 1-mal täglich verabreicht [6].

Da in den Fachinformationen [1,6] 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.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,6].

Demnach beträgt die täglich Gesamtdosis für Acoramidis 1424 mg (2-mal täglich 2 Tabletten zu je 356 mg) [1] und für Tafamidis 61 mg (1-mal täglich 1 Kapsel) [6].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Acoramidis geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tafamidis geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,6] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten beinhalten jeweils ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Der pU ermittelt für Acoramidis Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 134 189,33 €. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind ebenfalls plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Acoramidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	134 189,33	0	0	134 189,33	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tafamidis	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer ATTR-CM	140 572,57	0	0	140 572,57	Die Angaben sind plausibel.
a. Angaben des pU ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Acoramidis. Der pU verweist auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] und erläutert, dass keine Daten vorliegen, die eine Schätzung der Patientenzahl mit Kontraindikation ermöglichen. Zudem geht er nicht davon aus, dass Therapieabbrüche zu einer wesentlichen Reduzierung der Versorgungsanteile führen. Der pU liefert keine Angaben, ob die Anwendung von Acoramidis im ambulanten oder stationären Versorgungsbereich stattfindet.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt über alle Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

II 4 Literatur

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

1. BridgeBio Europe. BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten. 2025.
2. 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4832/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_BAnz.pdf.
4. Pfizer Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafamidis (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) - Modul 3 [online]. 2020 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4243/2020-11-19_Modul3B_Tafamidis.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-102_tafamidis_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Pfizer Europe. Vyndaqel 61 mg Weichkapseln. 2011.