

# 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)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 07.10.2020 B2), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tafamidis gemäß dem Beschluss vom 07.06.2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Tafamidis

Beschluss vom: 20. August 2020  
In Kraft getreten am: 20. August 2020  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Februar 2020):

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

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tafamidis ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

##### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tafamidis:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

##### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

#### Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

Studie ATTR-ACT (B3461028): Phase-III-RCT Tafamidis vs. Placebo (Relevante Studienarme; Datenschnitt zu Monat 30)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02.06.2020) sowie dem Amendment, sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität (ITT-Population)

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	N	Medianes Überleben <sup>a</sup> in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Medianes Überleben <sup>a</sup> In Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
Gesamtmortalität <sup>c</sup>	176	n.e. [n.e.; n.e.]  49 (27,8)	177	n.e. [n.e.; n.e.]  72 (40,7)	0,65 [0,45; 0,93] 0,0199
Kardiovaskulär bedingte Mortalität <sup>c,d</sup> (ergänzend dargestellt)	176	k.A.  40 (22,7)	177	k.A.  59 (33,3)	0,64 [0,43; 0,96] 0,0290

### Morbidität (ITT-Population)

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	N bzw. n/N (%) <sup>e</sup>	Jährliche Rate <sup>f</sup> [95%-KI]	N bzw. n/N (%) <sup>e</sup>	Jährliche Rate <sup>f</sup> [95%-KI]	Ratenverhältnis <sup>f</sup> [95 %-KI]; exakter p-Wert
<b>Hospitalisierungen</b>					
<b>Häufigkeit jeglicher Hospitalisierungen (adjustiert)</b>					
Gesamt	125 (71,0)	0,96 [0,86; 1,06]	136 (76,8)	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,0089
NYHA-Klasse I + II	80/121 (66,1)	0,76 [0,66; 0,87]	86/114 (75,4)	1,14 [1,01; 1,28]	0,67 [0,56; 0,80]; p < 0,001
NYHA-Klasse III	45/ 55 (81,8)	1,52 [1,29; 1,79]	50/63 (79,4)	1,21 [1,01; 1,44]	1,26 [0,99; 1,61]; p = 0,0613

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis			Placebo			Tafamidis vs. Placebo
	N (%) <sup>g</sup>	MW Gehstrecke in Metern (SD)	n (%) <sup>h</sup> MW (SD) n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>j,k</sup>	N (%) <sup>g</sup>	MW Gehstrecke in Metern (SD)	n (%) <sup>h</sup> MW (SD) n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>j,k</sup>	Differenz der LS Mean LS-MWD [95%-KI] <sup>j,k</sup> p-Wert
<b>Gehfähigkeit (6MWT)</b>							
Baseline	176 (100)	344,78 (120,28)	-	177 (100)	353,26 (125,98)	-	-
Monat 18	128 (85)	k.A.		111 (76)	k.A.		
Monat 30 <i>(ergänzend dargestellt)</i>	101 (57)	364,73 (126,08)		70 (40)	333,76 (117,45)		
Veränderung der Gehstrecke in Metern zu Monat 18 im Vergleich zu Baseline	-		28 (85) k.A. 158 (90) -39,02 (6,74)	-		111 (76) k.A. 152 (86) -84,07 (8,49)	45,04 [27,30; 62,79] < 0,0001 Hedges` g: 0,54 [0,28; 0,80]
Veränderung der Gehstrecke in Metern zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline <i>(ergänzend dargestellt)</i>	-		101 (57) -31,17 (85,33) 158 (90) -54,77 (7,46)	-		70 (40) -89,67 (105,16) 152 (86) -130,54 (9,80)	75,77 [55,99; 95,55] < 0,0001 Hedges` g: 0,97 [0,65; 1,29]

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis			Placebo			Tafamidis vs. Placebo
	N (%) <sup>g</sup>	MW (SD)	n (%) <sup>h</sup> MW (SD) n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>j,k</sup>	N (%) <sup>g</sup>	MW (SD)	n (%) <sup>h</sup> MW (SD) n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>j,k</sup>	Differenz der LS Mean LS-MWD [95%-KI] <sup>j,k</sup> p-Wert
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</b>							
Baseline	173 (98)	68,27 (18,36)	-	177 (100)	66,48 (17,76)	-	

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis			Placebo			Tafamidis vs. Placebo
	N (%) <sup>g</sup>	MW (SD)	<i>n (%)<sup>h</sup></i> <i>MW (SD)</i>  <i>n (%)<sup>i</sup></i> <i>LS-MW</i> <i>(SE)<sup>j,k</sup></i>	N (%) <sup>g</sup>	MW (SD)	<i>n (%)<sup>h</sup></i> <i>MW (SD)</i>  <i>n (%)<sup>i</sup></i> <i>LS-MW</i> <i>(SE)<sup>j,k</sup></i>	Differenz der LS Mean LS-MWD [95%-KI] <sup>j,k</sup> p-Wert
Monat 30	109 (62)	68,91 (18,22)		84 (47)	58,04 (21,43)		9,49 [6,05; 12,94] < 0,0001;  Hedges` g: 0,65 [0,35; 0,94]
Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline	-		106 (60) -2,21 (16,51)  160 (91) -3,43 (1,40)	-		84 (47) -9,96 (20,73)  160 (90) -12,92 (1,62)	

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Population)**

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] <sup>l</sup> ; p-Wert
<b>KCCQ-OSS</b>					
erste Verbesserung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte ggü. Baseline	176	20,11 [12,35; n.e.]  76 (43,2)	177	n.e. [24,05; n.e.]  61 (34,5)	1,27 [0,90; 1,77] 0,1716
erste Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte ggü. Baseline	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] 0,0003
„dauerhafte“ Verschlechterung im KCCQ-OSS um ≥ 5 Punkte (an drei aufeinanderfolgenden Visiten)	176	n.e. [n.e.; n.e.]  35 (19,9)	177	n.e. [n.e.; n.e.]  54 (30,5)	0,50 [0,33; 0,77] 0,0016

Endpunkt Studie ATTR-ACT	Tafamidis			Placebo			Tafamidis vs. Placebo
	N (%) <sup>h</sup>	MW (SD)	n (%) <sup>i</sup> MW (SD)  n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>k,l</sup>	N (%) <sup>h</sup>	MW (SD)	n (%) <sup>i</sup> MW (SD)  n (%) <sup>i</sup> LS-MW (SE) <sup>k,l</sup>	Differenz der LS Mean LS-MWD [95%-KI] <sup>k,l</sup> p-Wert
<b>KCCQ-OSS</b>							
Baseline	176 (100)	67,12 (21,29)		177 (100)	65,90 (21,74)		13,48 [9,16; 17,80] < 0,0001  Hedges` g: 0,80 [0,50; 1,09]
Monat 30	110 (63)	68,76 (21,42)		84 (47)	53,83 (24,42)		
Veränderung zu Monat 30 im Vergleich zu Baseline			110 (63) -3,91 (19,29)  163 (93) -7,34 (1,50)			84 (47) -14,64 (21,41)  160 (90) -20,82 (1,98)	

**Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)**

Studie ATTR-ACT  Endpunkt	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	N	Mediane Zeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
<b>UE</b>	176	0,92 [0,62; 1,15]  173 (98,3)	177	0,95 [0,69; 1,22]  175 (98,9)	-
<b>Schwere UE</b>	176	20,04 [14,72; 24,54]  110 (62,5)	177	19,68 [14,32; 23,39]  114 (64,4)	0,94 [0,72; 1,22] 0,6378
<b>SUE</b>	176	12,39 [8,74; 16,49]  133 (75,6)	177	10,64 [8,8; 15,38]  140 (79,1)	0,92 [0,72; 1,17] 0,4901
<b>Therapieabbruch wegen UE</b>	176	n.e. [n.e.; n.e.]  40 (22,7)	177	n.e. [n.e.; n.e.]  51 (28,8)	0,75 [0,49; 1,13] 0,1665

Studie ATTR-ACT	Tafamidis		Placebo		Tafamidis vs. Placebo
	Personen mit Ereignis N = 176 n (%)	Median in Monaten <sup>a</sup> [95%-KI]	Personen mit Ereignis N = 177 n (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>					
UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 10 % zwischen den Behandlungsgruppen (Sicherheitspopulation)					
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>76 (43,2)</b>	<b>n.e. [18,4; n.e.]</b>	<b>111 (62,7)</b>	<b>15,01 [11,7; 19,55]</b>	<b>0,57 [0,42; 0,76] 0,0001</b>
Dyspnoe	29 (16,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	55 (31,1)	n.e. [31,01; n.e.]	0,46 [0,29; 0,73] 0,0009
Pleuraerguss	14 (8,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	32 (18,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,21; 0,73] 0,0031
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>55 (31,3)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>74 (41,8)</b>	<b>27,17 [22,51; n.e.]</b>	<b>0,65 [0,45; 0,92] 0,0148</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>73 (41,5)</b>	<b>n.e. [27,24; n.e.]</b>	<b>110 (62,1)</b>	<b>19,29 [15,15;22,44]</b>	<b>0,53 [0,39; 0,71] &lt; 0,0001</b>
Schwere Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen					
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>61 (34,7)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>75 (42,4)</b>	<b>30,06 [23,92; n.e.]</b>	<b>0,74 [0,53; 1,04] 0,0854</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>9 (5,1)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>18 (10,2)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>0,49 [0,22; 1,08] 0,0781</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>19 (10,8)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>9 (5,1)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>2,03 [0,92; 4,50] 0,0807</b>
SUE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen und einer Differenz ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen					
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>86 (48,9)</b>	<b>28,42 [23,33; n.e.]</b>	<b>97 (54,8)</b>	<b>21,88 [18,56; 26,22]</b>	<b>0,82 [0,61; 1,10] 0,1869</b>
Stauungsinsuffizienz	20 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	32 (18,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,59 [0,34; 1,04] 0,0690
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>14 (8,0)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>24 (13,6)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>0,57 [0,29; 1,10] 0,0942</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>24 (13,6)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>14 (7,9)</b>	<b>n.e. [n.e.; n.e.]</b>	<b>1,72 [0,89; 3,33] 0,1097</b>

a: Kaplan-Meier-Schätzer.  
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.  
 c: Personen mit Herztransplantation oder kombinierter Herz-Lebertransplantation bzw. Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurden nach Ihrem Eingriff weiterbeobachtet.  
 d: Bestehend aus kardiovaskulär bedingt gewerteten Todesfällen sowie unbestimmten Todesfällen.  
 e: Anzahl der Personen mit mindestens einer Hospitalisierung.  
 f: Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsdauer mit Behandlung, Stratifizierungsvariablen, Interaktion Behandlung\*TTR-Genotyp und Interaktion Behandlung\*NYHA-Klassifikation zu Baseline (Klasse I + II vs. Klasse III) als Faktoren.  
 g: Anzahl der Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.  
 h: Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und Monat 30.  
 i: Anzahl der Personen mit Ergebnissen im 6MWT zu Baseline und einer weiteren Erhebung post-Baseline.  
 j: Alle Personen, deren TTR-Genotypisierung vorlag und mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung gingen in die Analyse ein.  
 k: ANCOVA (MMRM) einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix; Baseline-Wert als Kovariable und Behandlung, Visite, TTR-Genotyp und die Interaktion Visite\*Behandlung als feste Effekte und Zentrum und Person-im-Zentrum als zufällige Effekte.  
 l: Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit TTR-Genotyp, Behandlung und Baseline-Wert als Faktoren.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Analysis of Covariance; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nicht n.e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Transthyretin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs. = versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Hospitalisierung, Vorteil in der Gehfähigkeit, Vorteil im Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der Lebensqualität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		



**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

ca. 1630 – 1730 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyndaqel® (Wirkstoff: Tafamidis) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafamidis soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tafamidis	320.269,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken