

# 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)**

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Tafamidis in der Fassung des Beschlusses vom 20. August 2020 (BAnz AT 14.10.2020 B1) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tafamidis gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Tafamidis

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

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).

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafamidis gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

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

### 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		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-102) sowie aus dem Addendum, sofern nicht anders indiziert.

↑↑: 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 verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

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

### Mortalität

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>  absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
Gesamt- mortalität <sup>b</sup>	176	n. e. 49 (27,8)	177	n. e. 72 (40,7)	0,65 [0,45; 0,93]; 0,020 AD: 12,9 %
Kardiovaskuläre Mortalität <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	176	n. e. 40 (22,7)	177	n. e. 59 (33,3)	0,64 [0,43; 0,96]; 0,029 AD: 10,6 %

<sup>2</sup> Nur bei signifikanten Ergebnissen

### Morbidität

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>  absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
Hospitalisierungen (Gesamt)					
Gesamt	176	125 (71,0)	177	136 (76,8)	0,92 [0,82; 1,05]; 0,247

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Jährliche Rate [95 %-KI] <sup>e</sup>	N	Jährliche Rate [95 %-KI] <sup>e</sup>	Raten- Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>  absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
Hospitalisierungen (Gesamt)					
Gesamt	176	0,96 [0,86; 1,06]	177	1,16 [1,05; 1,29]	0,82 [0,71; 0,95]; 0,009 AD: 0,2
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 AD: 0,38
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
					Interaktion: < 0,001 <sup>f</sup>

Studie ATTR-ACT Endpunkt	Tafamidis + BSC			Placebo + BSC			Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung MW (SE) <sup>h</sup>	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung MW (SE) <sup>h</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
Belastbarkeit mittels 6MWT <sup>i</sup> (zu Monat 30)							
MMRM- Auswertung	158	344,78 (120,28)	-54,77 (7,46)	152	353,26 (125,98)	-130,5 4 (9,80)	75,77 [55,99; 95,55]; < 0,001
Pattern-Mixture-Modell 1							61,31 [36,00; 86,62]; < 0,001
Pattern-Mixture-Modell 2							63,36 [29,25; 97,47]; < 0,001
Ersetzung fehlender Werte mittels MI							70,84 [48,01; 93,66]; < 0,001
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS <sup>i</sup>	160	68,27 (18,36)	-3,43 (1,40)	160	66,48 (17,76)	-12,92 (1,62)	9,49 [6,05; 12,94]; < 0,001 Hedges' g: 0,60 [0,38; 0,83] <sup>j</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie ATTR-ACT Endpunkt Skala	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]</i>	N	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]</i>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>k</sup>  absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
KCCQ-OSS					
Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	176	17,81 [11,93; 18,20]	177	11,99 [11,63; 12,19]	0,62 [0,47; 0,80]; < 0,001
		105 (59,7)		128 (72,3)	AD: 5,82 Monate

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>k</sup>  absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (entspricht 15% der Skalenspann- weite)	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  AD: 12,16 Monate

### Nebenwirkungen

Studie ATTR-ACT	Tafamidis + BSC		Placebo + BSC		Tafamidis + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup> absolute Differenz (AD) <sup>2</sup>
UEs <sup>m</sup> (ergänzend dargestellt)	176	170 (96,6)	177	173 (97,7)	-
SUEs <sup>m</sup>	176	106 (60,2)	177	102 (57,6)	1,05 [0,88; 1,24]; 0,683
Abbruch wegen UEs <sup>m</sup>	176	20 (11,4)	177	28 (15,8)	0,72 [0,42; 1,23]; 0,247
Dyspnoe (PT, UE)					
Gesamt	176	29 (16,5)	177	55 (31,1)	0,52 [0,35; 0,77]; 0,001 <sup>n</sup> AD: 14,6 %
NYHA-Klasse I + II	121	17 (14,0)	114	40 (35,1)	0,39 [0,24; 0,65] <sup>o</sup> ; < 0,001 <sup>o</sup> AD: 21,1 %
NYHA-Klasse III	55	12 (21,8)	63	15 (23,8)	0,94 [0,49; 1,83] <sup>o</sup> ; 0,865 <sup>o</sup>
					Interaktion: 0,037 <sup>d</sup>

- a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich NYHA-Klassifikation und TTR-Genotyp
- b. Patienten, die die Studie aufgrund einer Herztransplantation, einer kombinierten Herz-Lebertransplantation oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung abbrechen, gehen mit ihrem tatsächlichen Vitalstatus in die Analyse ein (2. Sensitivitätsanalyse des pU). D. h. der Zeitpunkt des Studienabbruchs wird in der Analyse nicht als Ereignis (Todesfall) berücksichtigt (wie in der maßgeblichen Analyse des pU erfolgt) bzw. nicht als Zensierung gewertet
- c. Eigene Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés A et al., 1994).
- d. eigene Berechnung des IQWiG, Cochran`s Q-Test
- e. 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.
- f. Poisson-Regression mit entsprechendem Interaktionsterm
- g. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- h. MW und SE (Änderung zu Monat 30 pro Behandlungsarm) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, Wert zu Studienbeginn, TTR-Genotyp und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Visite
- i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik / der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; positive Effekte ([Tafamidis + BSC] minus [Placebo + BSC]) bedeuten einen Vorteil für Tafamidis + BSC.
- j. eigene Berechnung des IQWiG basierend auf der MD und KI des MMRM
- k. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn und TTR-Genotyp
- l. Symptomlast und Symptommhäufigkeit
- m. ohne Ereignisse der SOC Herzerkrankungen
- n. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell adjustiert bezüglich TTR-Genotyp und NYHA-Klassifikation
- o. generalisiertes lineares Modell adjustiert bezüglich TTR-Genotyp

BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PT bevorzugter Begriff; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Transthyretin; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest

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

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

ca. 1.760 – 1.810 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: 1. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndagel-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndagel-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 „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafamidis	328.553,41 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 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. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken